

**Asymmetrische Rhodium-katalysierte Additionen an  
Cycloalkenone: Kinetische Racematspaltungen sowie  
NMR-gestützte Optimierung der 1,2-Addition von  
Trimethylaluminium**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Andreas Kolb

aus

Hanau

Marburg, 2013



Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Januar 2010 bis Dezember 2013 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität in der Arbeitsgruppe und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation angenommen am 27.01.2014.

Erstgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2014





*Für Janina*



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Erläuterung der verwendeten Abkürzungen	III
Zusammenfassung	V
Summary	XI
A. Einleitung	- 1 -
I. Katalyse	- 1 -
II. Zur Bedeutung Rhodium-katalysierter Prozesse in der industriellen Chemie	- 4 -
III. Asymmetrische Rhodium-katalysierte Additionsreaktionen	- 8 -
III.1. Die Hayashi-Miyaura-Reaktion	- 9 -
III.2. Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz	- 11 -
B. Aufgabenstellung	- 19 -
C. Hauptteil	- 21 -
I. Kinetische Racematspaltungen	- 21 -
I.1. Stand der Forschung	- 21 -
I.2. Additionen an geminal dimethylierte Cyclohex-2-enon-Derivate	- 27 -
I.3. Additionen an 5-Alkylcyclohex-2-enone	- 30 -
I.4. Additionen an 4-Alkylcyclohex-2-enone	- 47 -
I.5. Additionen an 6-Methylcyclohex-2-enon	- 57 -
II. Mechanistische Untersuchungen	- 59 -
II.1. NMR-spektroskopische Untersuchungen	- 59 -
II.2. Mechanistische Diskussion	- 76 -
III. Optimierung des Katalysatorsystems	- 83 -
III.1. Begriffe und Definitionen	- 83 -
III.2. Voruntersuchungen	- 84 -

III.3. Silbersalze als potente Additive	- 86 -
III.4. Untersuchungen zur Inhibierung der 1,2-Addition	- 91 -
III.5. 1,2-Additionen $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone unter den optimierten Bedingungen	- 104 -
III.6. 1,4-Addition	- 124 -
III.7. Verwendung anderer Nukleophile	- 125 -
III.8. Verwendung anderer Katalysatorsysteme	- 129 -
IV. Verwendung der enantiomerenreinen tertiären Allylalkohole als Synthesebausteine	- 134 -
D. Ausblick	- 141 -
E. Experimenteller Teil	- 145 -
I. General	- 145 -
II. Experimental Procedures	- 149 -
II.1. Procedures According to Chapter C.I	- 150 -
II.2. Procedures According to Chapter C.II	- 175 -
II.3. Procedures According to Chapter C.III	- 178 -
II.4. Procedures According to Chapter C.IV	- 209 -
F. Literaturverzeichnis	- 213 -
G. Anhang	- 229 -
I. NMR-Spektren	- 229 -
II. Kristallographische Daten	- 250 -
III. Tabelle: Rhodium/binap-katalysierte 1,4-Additionen	- 254 -
IV. Tabelle: $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopische Daten literaturbekannter und selbst detektierter Rhodium/binap-Komplexe	- 256 -
V. Reaktionsverlauf mit zusätzlichem $\text{AlMe}_3$ nach 16 min	- 258 -
VI. Kinetische Racematspaltung von 5-Methylcyclohex-2-enon unter Verwendung von Silbertetrafluoroborat	- 259 -

## Erläuterung der verwendeten Abkürzungen

Äq.	Äquivalent(e)
BARF	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
binap	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bus	<i>tert</i> -Butylsulfonyl; Busyl
camp	Cyclohexyl(2-methoxyphenyl)(methyl)phosphan
cod	Cycloocta-1,5-dien
COSY	correlated spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
<i>de</i>	diastereomeric excess; Diastereomerenüberschuss
diop	2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)- butan
dipamp	Ethylenbis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphin]
DIPEA	Diisopropylethylamin
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DPEN	1,2-Diphenylethylendiamin
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppb	1,2-Bis(diphenylphosphino)butan
<i>dr</i>	diastereomeric ratio; Diastereomerenverhältnis
<i>ee</i>	enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuss
EWG	electron withdrawing group; elektronenziehende Gruppe
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie mit gekoppeltem Massenspektrometer
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
hocsac	<i>trans</i> -1,2-Bis(hydroxycamphersulfonylamino)cyclohexan
HOMO	highest occupied molecular orbital; höchstes besetztes Molekülorbital
KR	kinetische Racematspaltung
Lit.	Literaturstelle

## Erläuterung der verwendeten Abkürzungen

---

LM	Lösungsmittel
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me-DuPhos	1,2-Bis(2,5-dimethylphospholan)benzol
MeO-biphep	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl
MeO-mop	2-(Diphenylphosphino)-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl
MOM	Methoxymethyl
MPLC	medium pressure liquid chromatography; Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie
n.b.	nicht bestimmt
nbd	Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien; Norborna-2,5-dien
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
nmdpp	Neomenthyldiphenylphosphin
NMR	nuclear magnetic resonance; Kernspinresonanz
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
phanephos	4,12-Bis(diphenylphosphino)-[2.2]-paracyclophane
PKR	parallele kinetische Racematspaltung
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>rr</i>	regioisomeric ratio; Regioisomerenverhältnis
RT, rt	Raumtemperatur, room temperature
<i>S</i>	Selektivität
<i>s</i>	Enantioselektivität (in Kinetischen Racematspaltungen)
segphos	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
taniaphos	1-[ $\alpha$ -(Dimethylamino)-2-(diphenylphosphino)benzyl]-2-diphenylphosphinoferrocen
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Trifluormethansulfonyl; [F <sub>3</sub> C-S(O) <sub>2</sub> -]
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOF	turnover frequency; Katalysezyklen pro Zeiteinheit
tol-binap	2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl
TON	turnover number; Anzahl der Katalysezyklen

## Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Dissertation werden kinetische Racematspaltungen von chiralen Cyclohex-2-enon-Derivaten durch Rhodium(I)/binap-katalysierte Additionsreaktionen beschrieben. Hierzu wurde zum einen die im Arbeitskreis von Zezschwitz entdeckte 1,2-Addition von Trimethylaluminium eingesetzt, deren Produkte tertiäre Allylalkohole sind. Zum anderen wurde die 1,4-Addition von Arylboronsäuren bzw. Arylzinkchloriden nach Hayashi und Miyaura angewandt, über die in Kombination mit chiralen Substraten bislang nur wenig bekannt war. Eine erste Aussage über die sterische Wechselwirkung von Substituenten an den einzelnen aliphatischen C-Atomen des Rings mit dem Katalysator erlaubten die geminal dimethylierten Enone 4,4-, 5,5- und 6,6-Dimethylcyclohex-2-enon. Deren jeweilige Verwendung in den beiden Reaktionstypen zeigte, dass im Fall der 1,2-Addition die kinetische Racematspaltung bei einem Substituenten in Position 5 den größten Erfolg versprach. In der konjugierten Addition hingegen wurde eine ausgeprägte sterische Hinderung bei Substitution in Position 4 nachgewiesen.

Tatsächlich zeigten die jeweiligen Umsetzungen von enantiomerenreinem (*R*)-5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium und dem (*S*)- bzw. (*R*)-konfigurierten [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub>-Katalysator ein deutlich differenziertes Reaktionsergebnis. Im erstgenannten Fall kam es zu einer sehr selektiven 1,2-Addition, nach welcher der *cis*-konfigurierte Allylalkohol **81** in 87% Ausbeute isoliert wurde (*matched pair*). Mit (*R*)-binap hingegen bildete sich als Hauptprodukt aus einer 1,4-Addition in 16% GC-Ausbeute das gesättigte Keton **82** (*mismatched pair*). Somit handelt es sich bei der Reaktion von *rac*-**56** mit Trimethylaluminium, die **81** und **82** lieferte, um eine „regiodivergente Reaktion an einem racemischen Gemisch“ (regiodivergente RRM).

Als klassische kinetische Racematspaltung durchgeführt, d.h. mit 0.5 Äq. des Metallorganyls, wurde im besten Fall *cis*-**81** in 46% Ausbeute mit 95% *ee* neben 32% des Edukts **56** mit 97% *ee* erhalten. Das entsprechende Isopropyl-substituierte Enon **83** fiel in der analogen Reaktion in 25% Ausbeute mit 96% *ee* neben 52% des Alkohols *cis*-**84** mit 96% *ee* an. Die Reaktionsverläufe wurden zeitaufgelöst per GC verfolgt und so wurden für die Produkte **81** bzw. **84** exzellente Enantioselektivitäten von *s* = 183 bzw. 331 bestimmt. Die [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub>-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium eignet

sich somit bestens zur Darstellung der in Position 5 substituierten enantiomerenreinen *cis*-konfigurierten tertiären Allylalkohole.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden zwei neuartige Konzepte für die optimierte regiodivergente RRM von 5-Alkylcyclohex-2-enonen ausgearbeitet. *Ein* Reagenz, *zwei* verschiedene Katalysatoren: Im Zuge einer sequentiellen Reaktion von *rac*-**56** wurde zunächst wie oben beschrieben eine klassische kinetische Racematspaltung mittels 1,2-Addition von Trimethylaluminium an (*R*)-**56** durchgeführt, wobei nach 10 min [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> zugesetzt wurde. Dies führte zur diastereoselektiven 1,4-Addition einer Methylgruppe an das angereicherte (*S*)-**56**, sodass am Ende sowohl der Allylalkohol *cis*-**81**, wie auch das Keton *trans*-**82** in jeweils >90% *ee* mit einer guten Gesamtausbeute erhalten wurden. – *Zwei* metallorganische Reagenzien, *ein* Katalysator: Durch die unterschiedliche Seitenselektivität der 1,2-Addition von Trimethylaluminium und der 1,4-Addition von Arylzinkchloriden war es erstmalig möglich, beide Organyle in einer parallelen kinetischen Racematspaltung (PKR) mit [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> an **56** bzw. **83** einzusetzen. Dabei wurden gute Gesamtausbeuten und Enantiomerenüberschüsse >95% erzielt.

Wie bereits nach der Umsetzung von 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon (**74**) erwartet, wurden für die konjugierten Additionen von Phenylboronsäure und Arylzinkchloriden an racemische 5-Alkylcyclohex-2-enone aufgrund schwacher Substratkontrolle eher geringe Diastereomerenverhältnisse zwischen 1:1 und 12:1 erzielt. Dank ausgeprägter Katalysatorkontrolle lagen dafür alle Produkte mit  $\geq 94\%$  *ee* vor. Dieser Sachverhalt ermöglichte die erste *cis*-selektive 1,4-Addition an ein in Position 5 substituiertes Cyclohex-2-enon, deren Seitendifferenzierung nicht über Präkoordination an ein Heteroatom des Substituenten erfolgte.

Die zeitaufgelöste Reaktionskontrolle der 1,2-Addition von Trimethylaluminium an racemische 4-Alkylcyclohex-2-enone offenbarte eine annähernd gleich schnelle Umsetzung beider Enantiomere, weshalb diese Substrate nicht in optisch angereicherter Form isoliert werden können. Da jedoch nur eines der Enantiomere in guter Ausbeute und mit exzellentem Enantiomerenüberschuss zum *cis*-konfigurierten Allylalkohol reagiert, während sein Antipode sich fast vollständig zersetzt, handelt es sich bei der Reaktion um eine divergente RRM. Bezüglich der 1,4-Addition von Arylzinkchloriden wurde ebenfalls ein zu den in Position 5 substituierten Enonen komplementäres Verhalten beobachtet. Die



extreme Stereokontrolle des Substrats übersteuert die des Katalysators, sodass ausschließlich die *trans*-konfigurierten Ketone, jedoch mit lediglich  $\leq 18\%$  *ee* isoliert wurden.

Um Hinweise auf den Reaktionsmechanismus der Rhodium(I)/binap-katalysierten 1,2-Addition von Alanen an cyclische Enone zu erhalten, wurden im zweiten Abschnitt der vorliegenden Dissertation  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen einzelner Katalyseschritte durchgeführt. Ausgehend von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  wurden nach dem Rühren mit Trimethylaluminium neue Signale beobachtet, die auf eine Transmetallierung hinweisen könnten. Diese blieben auch nach der Zugabe von Cyclohex-2-enon (**26**) bestehen und zusätzliche kleine Signale kamen hinzu. Das größte Signal war jedoch stets das von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ . Dieser Komplex wurde auch einer Umsetzung mit Methyllithium unterzogen, was u.a. ähnliche Signale im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum hervorrief. Die Isolierung eines Komplexes nach ggf. erfolgter Transmetallierung war allerdings nicht möglich.

Zur Aktivierung des offensichtlich zu einem großen Teil während der 1,2-Addition vorliegenden katalytisch inaktiven Rhodium-Dimers wurden die verbrückenden Chlorid-Liganden mit Silbertetrafluoroborat ausgefällt. Die Zugabe von Trimethylaluminium zum so erhaltenen  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  führte überraschenderweise unter Schwarzfärbung des Gemischs wieder zu  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ . Es wurde anhand von No-D-NMR-Experimenten gezeigt, dass dies auf die Bildung von u.a. Dimethylaluminiumchlorid und metallischem Silber aus Silberchlorid und Trimethylaluminium zurückgeht. Ersteres ist dann in der Lage, mit dem monomeren Rhodium-Komplex zurück zum Dimer zu reagieren, wie per  $^{31}\text{P}$ -NMR demonstriert wurde.

Bezüglich des Reaktionsmechanismus der katalysierten Addition von Alanen wurden drei verschiedene Möglichkeiten diskutiert. Dabei handelt es sich um jeweils eine Variante mit und eine ohne Transmetallierung der Methylgruppe auf Rhodium sowie eine über einen heterobimetallischen Komplex. Im Fall der beiden erstgenannten wurden abgeschlossene Katalysekreisläufe vorgeschlagen und schrittweise deren Für und Wider im Kontext der vorhandenen experimentellen Erkenntnisse analysiert. Die daraus folgenden Konsequenzen für die auftretenden Chemo- und Stereoselektivitäten wurden anhand eines Strukturmodells erörtert, das in der Literatur bereits für die Hayashi-Miyaura-Reaktion angewandt wurde.

Die Entdeckung einer deutlichen Reaktivitätssteigerung bei Verwendung von Silber-tetrafluoroborat als Additiv in der 1,2-Addition von Trimethylaluminium führte zum dritten Teil der vorliegenden Arbeit. Hier fand unter Analyse der Reaktionsparameter Umsatz, Ausbeute, Enantiomerenüberschuss, Selektivität, *turnover number* und *turnover frequency* zunächst eine ausführliche Optimierung des Katalysatorsystems statt. Als Substrat diente dabei 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**). Variiert wurden in diesen Versuchen u.a. die Katalysatorbeladung, die Art des Präkatalysators und seine Stöchiometrie bezüglich des Silber-Additivs sowie das schwach-koordinierende Gegenion im Silbersalz. Die besten Resultate wurden mit 0.5 mol%  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  und 1.5 mol% Silbertetrafluoroborat bzw. -triflat erhalten, was einer Reduzierung der Katalysatorbeladung um 80% gegenüber der bisherigen Methode entspricht.

Bei der zeitaufgelösten Verfolgung des Reaktionsverlaufs durch Gaschromatographie fiel auf, dass die Geschwindigkeit der Addition bereits nach wenigen Minuten stark einbricht. Verschiedene Ursachen kamen hierfür in Frage, u.a. eine unter den Reaktionsbedingungen anteilig stattfindende Aldolreaktion. Das entsprechende Nebenprodukt wurde isoliert, doch es konnte mittels NMR-Spektroskopie gezeigt werden, dass diese reversible Nebenreaktion nur einen geringen Prozentsatz des Edukts verbraucht. In der Folge wurden  $^{31}\text{P}$ -NMR-gestützte Experimente zur gezielten Inhibierung des Katalysators durch das Enolat des Edukts bzw. das Aluminiumalkoholat des Zielprodukts durchgeführt. Diese zeigten, dass letzteres für eine Zersetzung der katalytisch aktiven Rhodiumverbindungen verantwortlich ist; eine Feststellung, die nun auch Beobachtungen aus den vorangegangenen NMR-spektroskopischen Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus erklärt.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden dreizehn verschiedene Cycloalk-2-enone in der 1,2-Addition von Trimethylaluminium eingesetzt. Die isolierten Ausbeuten der 6- und 7-gliedrigen cyclischen tertiären Allylalkohole betrugen dabei bis zu hervorragenden 90% und waren sehr ähnlich zu den silberfreien Reaktionen mit 5 mol% Rhodium. Dabei befanden sich alle Enantiomerenüberschüsse auf dem ausgezeichneten Level zwischen 97% und perfekten >99%. Analog zu den entsprechenden Resultaten ohne Silbersalz wurden keine zusätzlichen Substituenten an der C,C-Doppelbindung toleriert. Die erstmalig in dieser Reaktion untersuchten  $\alpha',\beta'$ -benzannelierten Enone **143** und **153** reagierten ebenfalls nicht zu den gewünschten Alkoholen. Cyclopent-2-enone, die bislang problematische Substrate waren, wurden nun mit dem Silbersalz und ggf.

unter Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 2-5 mol% Rhodium in präparativ nützlichen Ausbeuten von bis zu 58% isoliert.

Acyclische Enone und Aryl-Alkyl-Ketone zeigten sich nach wie vor ungeeignet für diese enantioselektive 1,2-Addition. Je nach den strukturellen Gegebenheiten des Edukts kam es dabei zur vollständigen Zersetzung, keinem Umsatz, langsamer Hintergrundreaktion oder (Z)/(E)-Isomerisierung der Doppelbindung. Heterocyclische Enone mit einem Busyl-, Tosyl-, oder Carbamat-substituierten Stickstoffatom in Position 5 hingegen ließen sich erfolgreich zu den enantiomerenreinen tertiären Allylalkoholen umsetzen. Die isolierten Ausbeuten betrugen dabei bis zu 42%, wobei die Enantiomerenüberschüsse mit bis zu 98% stets ausgezeichnet waren. Die Darstellung des Carbamat-substituierten Produkts **198** stellt darüber hinaus formal die erste Totalsynthese des Naturstoffs (–)-Tecomantin (**235**) durch asymmetrische Katalyse dar.

Die Aktivierung des Rhodium-Dimers durch Zusatz von Silbertetrafluoroborat führte darüber hinaus nicht nur in der 1,2-Addition mit Trimethylaluminium, sondern auch in der konjugierten Reduktion von Cyclohex-2-enon (**26**) mit Triethylaluminium zu einem besseren Ergebnis. Trotz des Absinkens der Katalysatorbeladung von 2.5 mol% auf lediglich 0.5 mol% [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> wurde die Ausbeute dieser Reaktion von 47% auf 73% gesteigert. Ohne Erfolg blieb dagegen die Umsetzung von **26** mit Diethylzink oder den intramolekular Stickstoff-stabilisierten Organoaluminiumalkoxiden **211**.

Darüber hinaus wurden in Abwesenheit des Silberadditivs noch weitere Katalysatorsysteme auf ihr Reaktionsvermögen mit Trimethylaluminium und Cycloalk-2-enonen getestet: Durchweg sehr gute bis exzellente Ergebnisse wurden an **26** in der asymmetrischen 1,2-Addition mit den Rhodium(I)-Komplexen der von binap (**18**) abgeleiteten Liganden H<sub>8</sub>-binap (**213**), segphos (**24**) und tol-binap (**214**) erreicht. Die Verwendung des Phosphoramidit-Liganden **215** oder der SchmalzPhos-Liganden **216** und **217** führte allerdings nur zur raschen Zersetzung des Edukts. 3-Methylcyclohex-2-enon (**102**) wiederum setzte sich ohne Bildung des gewünschten Alkohols **103** auch mit vier unterschiedlichen Bisphosphin-Liganden nur sehr langsam um. Ein vergleichbares Resultat wurde auch mit **26** und dem *in situ* generierten Iridium-Komplex [Ir(binap)Cl]<sub>2</sub> erzielt. Phosphin-freie achirale Palladium(0)- und Palladium(II)-Verbindungen reagierten mit Trimethylaluminium und **26** sehr selektiv in einer 1,4-Addition, wohingegen die entsprechenden binap-Komplexe keine nennenswerte Produktbildung ermöglichten.

Abschließend wurden im vierten Teil der vorliegenden Arbeit Folgereaktionen der tertiären Allylalkohole vorgestellt. Neben einer Tsuji-Trost-Reaktion an (*S*)-**27** wurde eine formale Totalsynthese des Naturstoffs (–)-Frontalin (**239**) durchgeführt. Die Ozonolyse des aus der asymmetrischen 1,2-Addition an Cyclohex-2-enon (**26**) erhaltenen Allylalkohols **27** lieferte in 54% Ausbeute das Triol **242**. Dieses wurde in 85% Ausbeute zum Dioxolan **238** umgesetzt, was die Gesamtbilanz der Synthese von **239** von ursprünglich 8% Ausbeute mit 89% *ee* über zehn Stufen auf 19% Ausbeute mit 99% *ee* über sieben Stufen drastisch verbesserte.

## Summary

In the first part of this dissertation, kinetic resolutions of chiral cyclohex-2-enone derivatives by rhodium(I)/binap-catalysed addition reactions are presented. This was done by one of two methods: the 1,2-addition of trimethylaluminium; a reaction discovered previously in the von Zezschwitz group that yields tertiary allylic alcohols, or the 1,4-addition of arylboronic acids or arylzinc chlorides was employed according to Hayashi and Miyauchi. Until now, only little was known about the latter reaction on chiral substrates. First, information on the steric interaction of substituents at specific aliphatic carbon atoms on the rings was gathered using the geminal dimethylated enones 4,4-, 5,5-, and 6,6-dimethylcyclohex-2-enone, respectively. This showed that a kinetic resolution was most promising for substituents in position 5 in the case of 1,2-addition. For the conjugate addition, a severe steric hindrance was found for substitution in position 4.

Transformations of enantiomerically pure (*R*)-5-methylcyclohex-2-enone (**56**) with 1.2 equivalents trimethylaluminium and (*S*)- or (*R*)-configured [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> catalyst, respectively, showed a very differentiated outcome. In the former case, a highly selective 1,2-addition took place and the *cis*-configured allylic alcohol **81** was isolated in 87% yield (*matched pair*). Contrary, the saturated ketone **82** derived from a 1,4-addition was the major product in 16% GC-yield with (*R*)-binap (*mismatched pair*). The reaction of *rac*-**56** with trimethylaluminium yielding both **81** and **82** is therefore a “regiodivergent reaction on a racemic mixture” (regiodivergent RRM).

When the reaction was run as a classical kinetic resolution, i.e. with 0.5 equivalents of the organometallic species, *cis*-**81** was obtained in 46% yield and 95% *ee* together with the starting material **56** in 32% yield and 97% *ee* in the best case. The respective isopropyl-substituted enone **83** was isolated in 25% yield and 96% *ee* alongside with the alcohol *cis*-**84** in 52% yield and 96% *ee*. The reactions were monitored by GC and excellent enantioselectivities of *s* = 183 and 331 were determined for the products **81** and **84**, respectively. Because of this, the [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub>-catalysed 1,2-addition of trimethylaluminium is very suitable for the preparation of 5-substituted *cis*-configured tertiary allylic alcohols.

Making use of these results, two novel concepts for optimised regiodivergent RRM of 5-alkylcyclohex-2-enones were established. *One* reagent, *two* different catalysts: In the

course of a sequential reaction on *rac*-**56**, a classical kinetic resolution by 1,2-addition of trimethylaluminium to (*R*)-**56** was conducted first. After a delay of 10 min, [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> was added, which led to the diastereoselective 1,4-addition of a methyl group to enriched (*S*)-**56**. In the end, both allylic alcohol *cis*-**81** and ketone *trans*-**82** were formed in good combined yield and each with >90% *ee*. – *Two organometallic reagents, one catalyst*: The reversed facial selectivity of the 1,2-addition of trimethylaluminium and of the 1,4-addition of arylzinc chlorides enabled the use of both reagents at the same time with [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> in a parallel kinetic resolution (PKR) of **56** or **83**. Good overall yields and enantiomeric excesses >95% were obtained in these reactions.

As expected from the conversion of 5,5-dimethylcyclohex-2-enone (**74**) in the conjugate addition, a very low substrate control was observed in the additions of phenylboronic acid and arylzinc chlorides to racemic 5-alkylcyclohex-2-enones. Diastereomeric ratios were therefore only between 1:1 and 12:1. As a result of strong catalyst control, however, all products were formed with ≥94% *ee*. This fact enabled the first *cis*-selective 1,4-addition to a cyclohex-2-enone derivative substituted in position 5, in which the facial differentiation was not caused by precoordination of a heteroatom in the substituent.

GC monitoring of the 1,2-addition of trimethylaluminium to racemic 4-alkylcyclohex-2-enones revealed the conversion of both enantiomers with almost the same rate. Thus, these substrates cannot be isolated in an enantiomerically enriched form. However, because only one enantiomer reacts in high yield and excellent *ee* to the *cis*-configured allylic alcohol, while the other decomposes almost fully, this transformation is a divergent RRM. A similar behaviour of these substrates contrary to the enones substituted in position 5 was also observed in the 1,4-addition of arylzinc chlorides. Here, a strong stereocontrol by the substrate dominates the one by the catalyst in such a way that solely the *trans*-configured ketones were isolated, albeit with only ≤18% *ee*.

In order to gain more insight into the mechanism of the rhodium(I)/binap-catalysed 1,2-addition of alanes to cyclic enones, <sup>31</sup>P NMR spectroscopic investigations of single reaction steps were conducted in the second part of this dissertation. Starting from [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub>, new signals were observed after stirring with trimethylaluminium that could possibly account for transmetallation. Further, small new signals formed after the addition of cyclohex-2-enone (**26**). The largest signal, however, was the one from

[Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> all of the time. This complex was also treated with methyllithium, which resulted in similar signals in the <sup>31</sup>P NMR spectrum. Nevertheless, no isolation of a transmetallated complex was possible.

The catalytically inactive rhodium dimer, which is present to a large extent during the 1,2-addition, was activated by precipitation of bridging chloride ligands with silver tetrafluoroborate. Upon addition of trimethylaluminium to thus formed [Rh(binap)-(cod)]BF<sub>4</sub>, the mixture immediately turned black and again [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> was detected as the major rhodium species. This observation was traced back to the formation of dimethylaluminium chloride and elemental silver from silver chloride and trimethylaluminium as demonstrated by No-D NMR experiments. <sup>31</sup>P NMR then showed that the monomeric rhodium complex is able to react back to the dimer with dimethylaluminium chloride.

Regarding the reaction mechanism of the catalysed alane addition, three different possibilities are discussed: one mechanism involving the transmetallation of a methyl group to rhodium, another one without transmetallation, as well as one incorporating a heterobimetallic complex. In the case of the former two, full catalytic circles are proposed followed by their stepwise consideration in context of experimental evidence. Resulting consequences for chemo- and stereoselectivities are deliberated with a structural model previously used in the literature for the Hayashi-Miyaura reaction.

The discovery of a significant boost in reactivity in the 1,2-addition of trimethylaluminium upon use of silver tetrafluoroborate as an additive led to the third part of this work. Analysing the reaction parameters of conversion, yield, enantiomeric excess, selectivity, turnover number, and turnover frequency, an extensive optimisation of the catalyst system was performed. The substrate in these reactions was 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (**72**) and variations in i.a. catalyst loading, type of precatalyst and its stoichiometry regarding the silver additive, as well as in weakly coordinating counter-ions of the silver salts. Best results were obtained with 0.5 mol% [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> and 1.5 mol% silver tetrafluoroborate or triflate, which is a reduction of the catalyst loading by 80% compared to the previously used reaction conditions.

Time-resolved monitoring of the reaction by gas chromatography showed that the rate of 1,2-addition decreases rapidly after a few minutes. Various causes were considered, i.a.

a partially occurring aldol side-reaction, the product of which was isolated. By NMR spectroscopy, however, it was proven that this reversible reaction consumes only a low percentage of the starting material and should therefore not account for the observed retardation.  $^{31}\text{P}$  NMR supported experiments for the specific inhibition of the catalyst by the enolate of the enone or the aluminium alkoxide of the product, respectively, were subsequently performed. They showed that the latter is indeed liable for the decomposition of catalytically active rhodium species; a finding that can also account for earlier observations from mechanistic investigations.

With optimised reaction conditions on hand, thirteen different cycloalk-2-enones were employed in the 1,2-addition of trimethylaluminium. Isolated yields of the 6- and 7-membered cyclic tertiary allylic alcohols were up to 90% and very similar to those from reactions with 5 mol% rhodium and no silver salt additive. All enantiomeric excesses were between 97% and >99%. In analogy to the silver-free reactions, no additional substituents were tolerated at the C,C double bond.  $\alpha',\beta'$ -benzannelated enones **143** and **153** were used for the first time in the 1,2-addition, but did also not react to the desired alcohols. In the past, cyclopent-2-enones proved to be problematic substrates. With the silver salt and, if applicable, a catalyst loading of 2-5 mol%, their respective products were now isolated in synthetically useful yields of up to 58%.

Acyclic enones and aryl alkyl ketones, however, are still not suitable for the enantioselective 1,2-addition. Depending on the structural possibilities of these starting materials, either complete decomposition, no conversion, slow background reaction, or (*Z*)/(*E*)-isomerisation of the double bond took place. In contrast, heterocyclic enones having a busyl-, tosyl-, or carbamate-substituted nitrogen atom in position 5 were successfully transformed into the enantiopure tertiary allylic alcohols. Isolated yields were as high as 42%, whereas the enantiomeric excesses were always excellent with up to 98%. Moreover, the preparation of carbamate-substituted product **198** was the first formal total synthesis of the natural compound (–)-tecomanine (**235**) by asymmetric catalysis.

Activation of the rhodium dimer with silver tetrafluoroborate not only enhanced the results of the 1,2-addition of trimethylaluminium, but also of the conjugate reduction of cyclohex-2-enone (**26**) with triethylaluminium. Even though the catalyst loading was lowered from 2.5 to 0.5 mol%  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ , the yield increased from 47% to 73%. The



conversion of **26** with diethylzinc or the intramolecularly nitrogen-stabilised organoaluminium alkoxides **211**, however, met with no success.

Apart from the utilisation of silver salt, further catalyst systems were tested for their capabilities toward the reaction of cycloalk-2-enones with trimethylaluminium: Very good to excellent results were obtained on **26** in the asymmetric 1,2-addition with complexes containing binap (**18**)-derived ligands H<sub>8</sub>-binap (**213**), segphos (**24**), and tol-binap (**214**). Use of the phosphoramidite **215** or the phosphine-phosphite SchmalzPhos ligands **216** and **217** only led to quick decomposition of the starting material. 3-Methylcyclohex-2-enone (**102**) with four different bisphosphine ligands on the other hand, showed only very slow conversion without formation of desired product **103**. A similar result was also obtained with **26** and iridium complex [Ir(binap)Cl]<sub>2</sub> generated *in situ*. Phosphine-free achiral palladium(0) and palladium(II) compounds underwent a highly selective 1,4-addition with **26** and trimethylaluminium, whereas the related binap-complexes proved to be catalytically inactive.

In the fourth and final part of this dissertation, the synthetic scope of tertiary allylic alcohols was demonstrated. Besides a Tsuji-Trost reaction with (*S*)-**27**, a formal total synthesis of the natural product (–)-frontalin (**239**) was performed. Ozonolysis of the allylic alcohol **27**, obtained from asymmetric 1,2-addition to cyclohex-2-enone (**26**), yielded 54% of triol **242**. Subsequent transformation into dioxolane **238** in 85% yield led to a drastic improvement of the overall synthesis of **239** from the previously obtained 8% yield in 89% *ee* over ten steps to 19% yield in 99% *ee* over seven steps.



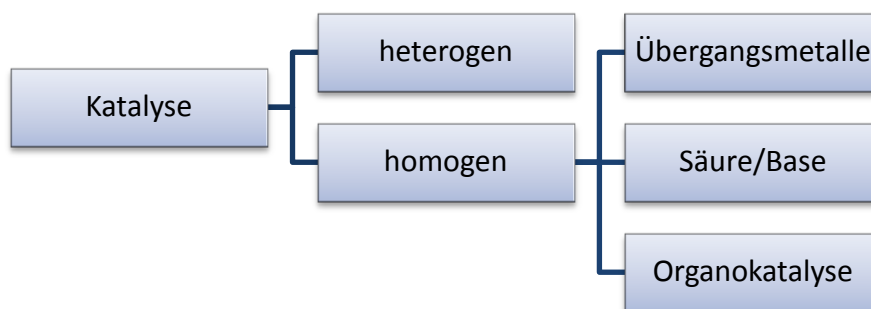
# A. Einleitung

## I. Katalyse

Die Erforschung von Katalysatoren sowie deren Anwendung in neuen chemischen Synthesen und Verfahren erfährt seit Jahrzehnten ein ungebrochenes Interesse, was durch die zahlreichen täglich hierzu erscheinenden Beiträge in der Fachliteratur untermauert wird. Durch die seit der Jahrtausendwende bereits viermalige Verleihung des Nobelpreises für Chemie an zusammen zehn Pioniere dieses Forschungsfeldes wird nicht nur dessen Wertschätzung durch die *scientific community* ausgedrückt, sondern die Katalyse rückt auch in den verdienten Fokus der öffentlichen Aufmerksamkeit. Denn neben dem rein akademischen Interesse spielt sie auch volkswirtschaftlich eine bedeutende Rolle: Im Jahr 2012 setzte die chemische Industrie in Deutschland als drittstärkster Wirtschaftszweig mehr als 184 Milliarden Euro um,<sup>[1]</sup> wobei über 90% der Produkte in ihrer Herstellung mindestens eine katalysierte Reaktion durchlaufen.<sup>[2]</sup> Während dies oft schon bei den Basischemikalien beginnt, sind spätere Produkte wie viele synthetische Arzneimittel, Dünger und Pflanzenschutzmittel, Kosmetika, industriell verarbeitete Lebensmittel, Farben, Kunststoffe, etc. ohne Katalyse kaum zugänglich. Gerade letztere spielen in Zeiten beginnender Ressourcenknappheit als Leichtbaumaterialien in immer größer werdendem Maße auch im verarbeitenden Gewerbe, beispielsweise der Automobil- oder Elektroindustrie, eine Rolle und steuern entlang der Wertschöpfungskette ihren Beitrag zum Wohlstand der Gesellschaft bei. Die genannte Liste lässt sich beinahe unbegrenzt fortsetzen, da der Mensch in allen Bereichen des täglichen Lebens permanent – und in der Regel unbewusst – mit den genannten Erzeugnissen in Berührung kommt. Ohne Übertreibung lässt sich daher sagen, dass der heutige moderne Lebensstil, einschließlich all seiner annehmlichen Konsumgüter, ohne die Forschungsanstrengungen auf dem Gebiet der Katalyse schlichtweg unmöglich wäre.

Katalysierte Umsetzungen werden zunächst dahingehend differenziert, ob sich Katalysator und Substrat an einer Phasengrenze treffen (heterogen), oder ob sie sich in derselben Phase befinden (homogen). Ist letzteres der Fall, wird nach der Art des

Katalysators zwischen Übergangsmetall-, Säure- bzw. Basen- und Organokatalyse unterschieden (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Differenzierung verschiedener Arten von Katalyse.

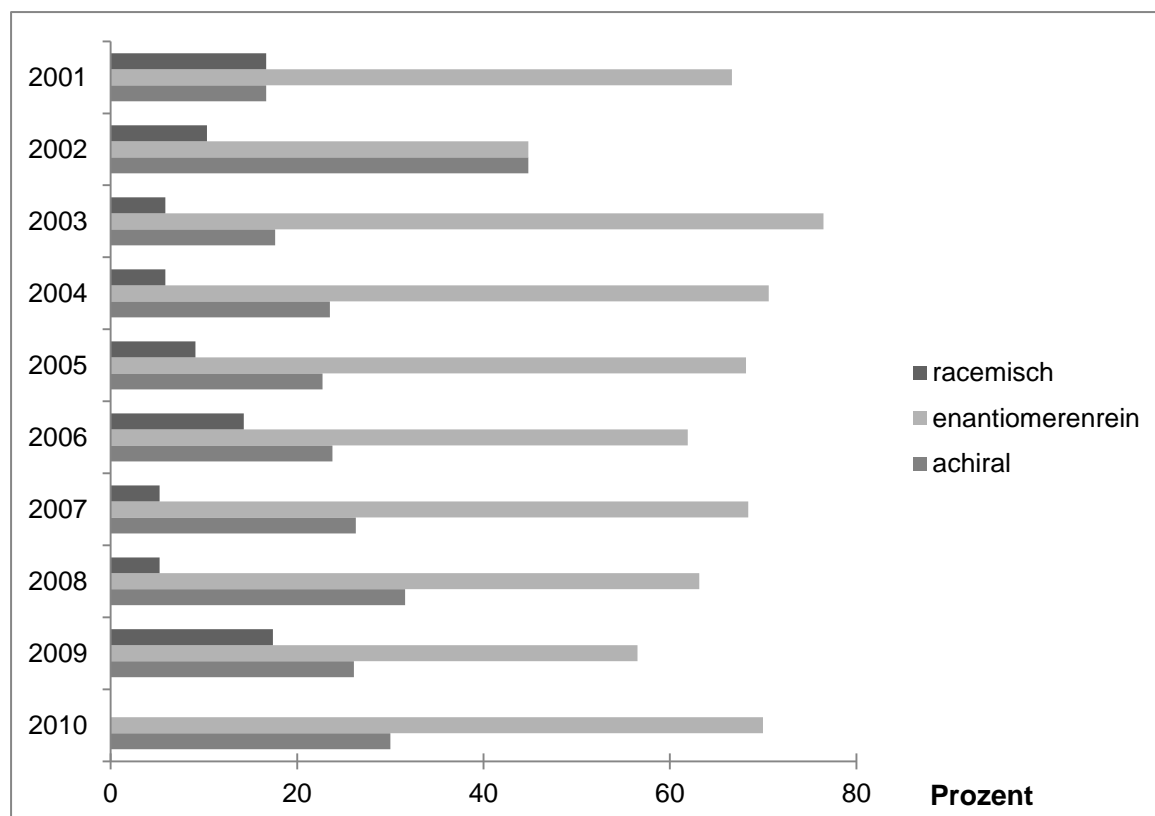
Bereits seit Jahrzehnten werden homogene Übergangsmetallkatalysatoren in der industriellen Herstellung von Basischemikalien angewandt. Im Gegensatz dazu ist deren Verwendung im Bereich der Intermediate bzw. der Endprodukte von Pharmazeutika, Fein- und Agrochemikalien meist neueren Datums.<sup>[3]</sup> Gründe hierfür sind die hohen Anforderungen, die diese Spezialverbindungen mitunter an den Herstellungsprozess stellen:

- hochfunktionalisierte Moleküle
- verhältnismäßig kleine Maßstäbe
- deshalb Synthese in Mehrzweck-Anlagen, die ggf. aufwendig gereinigt werden müssen
- hohe Ansprüche an Reinheit und Metallrückstände
- kurze Entwicklungszeiten und Produktzyklen.

Die hohe Wertschöpfung erlaubt aber oftmals die Verwendung relativ kostspieliger Reaktanden.<sup>[4]</sup>

Mit Blick auf die Arzneimittelforschung geht der Trend der vergangenen Jahre weg von Prozessen, die racemische Verbindungen liefern, hin zu asymmetrischen Verfahren.<sup>[5]</sup> Begründet wird dies zuallererst aus den Anforderungen der amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) an die Industrie, bei neu entwickelten Medikamenten, die als Racemat vermarktet werden sollen, beide Enantiomere auf ihre pharmakologischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften zu prüfen.<sup>[6]</sup> Hieraus ergibt sich in den ohnehin bereits langwierigen

Zulassungsverfahren ein erheblicher zeitlicher und finanzieller Mehraufwand. Obgleich der prozentuale Anteil neu entwickelter racemischer Pharmazeutika gering ist, werden aber nach wie vor Zulassungen beantragt und genehmigt (Abbildung 2). Gründe hierfür können synthetischer, ökonomischer oder pharmakologischer Natur sein, z.B. wenn das aktive Enantiomer (Eutomer) ohnehin *in vivo* unter Bildung des unerwünschten Distomers racemisiert.<sup>[7]</sup>



**Abbildung 2.** Prozentualer Anteil der weltweit zugelassenen neuen pharmazeutischen Wirkstoffe (englisch: API, *active pharmaceutical ingredient*) in den Jahren 2001-2010.<sup>[7]</sup>

Ob sich jedoch großtechnisch für ein konkretes enantiomerenreines Zielprodukt die direkte asymmetrische Darstellung gegenüber einer racemischen Route mit Racematspaltung oder einer *ex-chiral-pool*-Synthese rechnet, ist stets eine Einzelfallentscheidung. Faktoren, die hierbei eine wichtige Rolle spielen, sind u.a.:

- Verfügbarkeit entsprechender Präkatalysatoren, Liganden oder chiraler Synthesebausteine in ausreichender Menge und Qualität
- Anwendung bereits bekannter Katalysatorsysteme oder Neuentwicklung
- patentrechtliche Situation

Sollte keine Möglichkeit der Isomerisierung des ungewünschten Enantiomers gegeben sein, werden im Fall der kinetischen Racematspaltung allerdings bis zu dieser Stufe die doppelte Menge an Reagenzien, Lösungsmitteln und Energie verbraucht. Darüber hinaus wird die Hälfte der hergestellten Produktmenge zum Abfallprodukt, für das zusätzlich Entsorgungsaufwand betrieben werden muss. Dies kann besonders bei komplexeren Molekülen einen großen Kostenfaktor bedeuten und steht im Kontrast zu dem immer wichtiger werdenden Konzept von nachhaltiger, „grüner“ Chemie.<sup>[5]</sup>

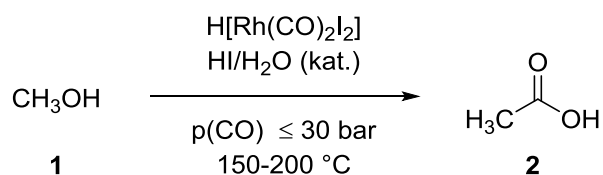
Mit weiter fortschreitenden Erkenntnissen und Verbesserungen in der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen werden diese Reaktionen zunehmend konkurrenzfähiger. Vermutlich das größte Themengebiet hierin bildet die asymmetrische Katalyse mit Übergangsmetallkomplexen in homogener Phase.<sup>[8]</sup> Aufgrund eines Baukastensystems aus unterschiedlichen Liganden und Metallvorläufern existieren unzählige Kombinations- und Optimierungsmöglichkeiten. Besonders häufig in der Literatur anzutreffen sind chirale Komplexe der späten Übergangsmetalle Ruthenium,<sup>[9]</sup> Rhodium,<sup>[10]</sup> Palladium,<sup>[11]</sup> Kupfer<sup>[12]</sup> und seit einigen Jahren Gold.<sup>[13]</sup>

## II. Zur Bedeutung Rhodium-katalysierter Prozesse in der industriellen Chemie

Rhodiumkomplexe spielen seit dem Aufkommen der Übergangsmetallkatalyse eine wichtige Rolle in der chemischen Industrie. Dies hat zur Folge, dass die Reaktionen in der Regel sehr detailliert erforscht sind und die zu Grunde liegenden Mechanismen als aufgeklärt gelten. Nachfolgend aufgeführt sind die bedeutendsten Verfahren:

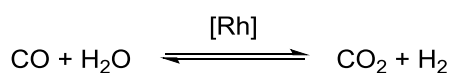
Als Monsanto-Prozess wird die Carbonylierung von Methanol (**1**) zu Essigsäure (**2**) bezeichnet (Schema 1). In dessen Iodidkreislauf erfolgt die Umsetzung von **1** mit Iodwasserstoff zu Methyljodid, welches dann in den Rhodiumkreislauf eintritt. Aus einer Abfolge von oxidativer Addition, migratorischer Insertion, CO-Koordination und

reduktiver Eliminierung geht Acetyliodid hervor. Den mechanistischen Abschluss bildet dessen Hydrolyse zu Essigsäure und Iodwasserstoff.<sup>[14]</sup>



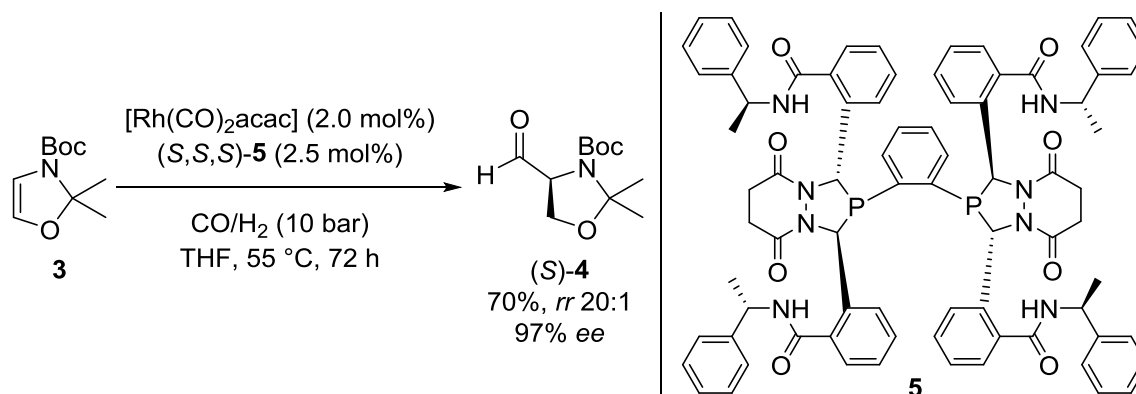
**Schema 1.** Der Monsanto-Essigsäure-Prozess.

Hierbei handelt es sich um die Weiterentwicklung eines 1960 von der BASF entwickelten Verfahrens, das mit  $\text{CoI}_2$  bei  $250 \text{ }^\circ\text{C}$  und 680 bar abläuft.<sup>[14b]</sup> Abgelöst wurde der Monsanto-Prozess mittlerweile durch den Cativa-Prozess von BP, der über den analogen Iridium-Komplex  $[\text{Ir(CO)}_2\text{I}_2]^-$  mit einem Ruthenium-Additiv verläuft. Zu dem finanziellen Vorteil des günstigeren Metalls kommt hinzu, dass dieses Katalysatorsystem aktiver ist und weniger Wasser im Reaktionsgemisch erfordert, wodurch die Aufreinigung der Essigsäure erleichtert wird. Iridium katalysiert außerdem das Wassergas-Gleichgewicht nicht (Schema 2), das die Ausbeute bezüglich CO schmälert und für die Bildung von Nebenprodukten verantwortlich ist.<sup>[15]</sup>



**Schema 2.** Das Wassergas-Gleichgewicht.

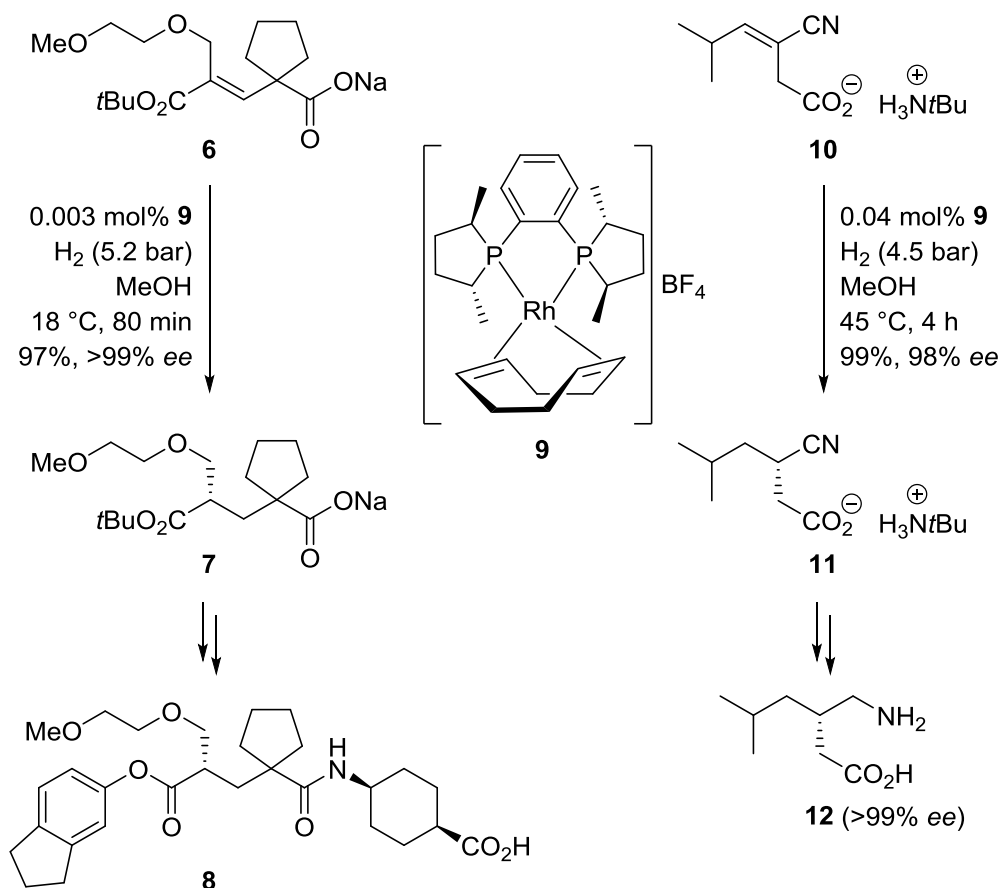
Einen weiteren großtechnisch wichtigen Reaktionstyp stellt die Hydroformylierung dar. Diese Umsetzung von Olefinen mit Synthesegas ( $\text{CO} + \text{H}_2$ ) zu Aldehyden ist eine Domäne homogener Rhodium-Katalyse.<sup>[16]</sup> Industriell bereits seit den 1940er Jahren eingesetzt,<sup>[17]</sup> beträgt die Weltjahresproduktion gegenwärtig ca. 9 Millionen Tonnen der sogenannten Oxoprodukte, die hauptsächlich zu Alkoholen reduziert und dann zu Weichmachern und Tensiden weiterverarbeitet werden.<sup>[18]</sup> Asymmetrische Varianten der Reaktion finden Anwendung in der Synthese von Feinchemikalien (Pharmazeutika, Aminosäuren, Naturstoffe),<sup>[16,19]</sup> hier beispielhaft gezeigt an der Arbeit von Clemens und Burke.<sup>[20]</sup> Mit dem chiralen BisDiazaPhos-Liganden **5** gelang ihnen die Darstellung des Boc-geschützten Garner-Aldehyds (**4**) in guter Ausbeute und ausgezeichneter Regio- und Enantioselektivität (Schema 3).



**Schema 3.** Asymmetrische Hydroformylierung zur Synthese des Garner-Aldehyds.<sup>[20]</sup>

Die Hydrierung von Doppelbindungen ist die am meisten untersuchte und am besten verstandene aller homogenen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen.<sup>[21]</sup> Enantio-selektive Varianten sind seit Jahrzehnten bekannt und so finden sich auch besonders viele Beispiele aus dem Bereich der Pharmaindustrie.<sup>[22]</sup> Fast ausschließlich kommen hierbei Komplexe von Ruthenium,<sup>[23]</sup> Iridium<sup>[24]</sup> und Rhodium<sup>[25]</sup> zum Einsatz, wobei diese Metalle sich durch ein weitgehend orthogonales Substratspektrum sehr gut ergänzen.<sup>[26]</sup> Aus historischer Sicht markierte die Synthese des Parkinson-Medikaments L-DOPA den Grundstein kommerzieller asymmetrischer Katalyse; die entsprechende Hydrierung als Schlüsselschritt gelang mit dem Rhodium/dipamp-System von Knowles in 95% ee.<sup>[27]</sup> Ein 2013 erschienener Übersichtsartikel listet eine umfangreiche Auswahl der wichtigsten seit damals praktizierten Rhodium-katalysierten Synthesen auf.<sup>[26]</sup> Schema 4 zeigt beispielhaft die Hydrierungen zweier Arzneimittel-Intermediate mit dem  $\{\text{Rh}[(R,R)\text{-Me-DuPhos}](\text{cod})\}\text{BF}_4$ -Komplex (**9**). Der Acrylsäureester **6** wird dabei in 97% Ausbeute und >99% ee zu **7** reduziert und weiter zu Candoxatril (**8**) umgesetzt, das bei Bluthochdruck und Herzinsuffizienz verabreicht wird.<sup>[28]</sup> Das Acrylnitril **10** wiederum ist eine Zwischenstufe in der Synthese des Antikonvulsivums Pregabalin (**12**), bei dessen Hydrierung das Produkt **11** mit 98% ee anfällt.<sup>[29]</sup>

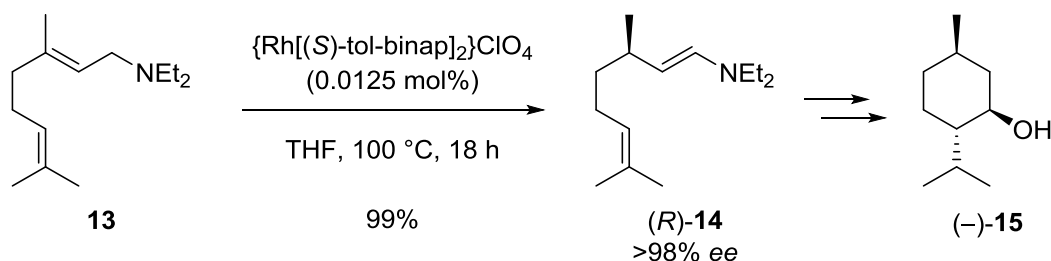




**Schema 4.** Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydrierungen in den Synthesen der Arzneistoffe Candoxatril<sup>[28]</sup> (**8**) und Pregabalin<sup>[29]</sup> (**12**).

Ein weiteres klassisches Beispiel für eine Rhodium-katalysierte großtechnische Reaktion ist die Olefin-Isomerisierung. Takasago verwendet das von Noyori in den 1980er Jahren entdeckte Verfahren<sup>[30]</sup> zur asymmetrischen Isomerisierung von Allylaminen zu Enaminen in der Produktion von (–)-Menthol (**15**), von dem jährlich ca. 12 000 Tonnen für Konsumgüter wie Zahnpasta, Kaugummi, Zigaretten und etliches mehr benötigt werden.<sup>[31]</sup> Dieser Bedarf lässt sich nicht allein durch das natürliche Produkt aus dem Anbau von Minze decken. Im Verlauf der Synthese wird *N,N*-Diethylgeranylamin (**13**) mit einem kationischen Bis(tol-binap)-Komplex in fast quantitativer Ausbeute und mit >98% Enantiomerenüberschuss zum (*R*)-Citronellalamin (**14**) isomerisiert, das nach seiner Hydrolyse in zwei weiteren Stufen zum Zielprodukt **15** umgesetzt wird (Schema 5). Die Katalysatorbeladung konnte aufgrund intensiver Optimierung bis auf lediglich 0.0125 mol% reduziert werden und durch das Recycling von 98% des aktiven Komplexes wird eine TON (Definition siehe Kapitel C.III.1) von 400 000 erreicht. In den Jahren 1983 bis 1996 wurden mit diesem Verfahren

für die Produktion von 22 300 Tonnen Menthol lediglich 125 kg des chiralen Liganden tol-binap verbraucht.<sup>[31]</sup>



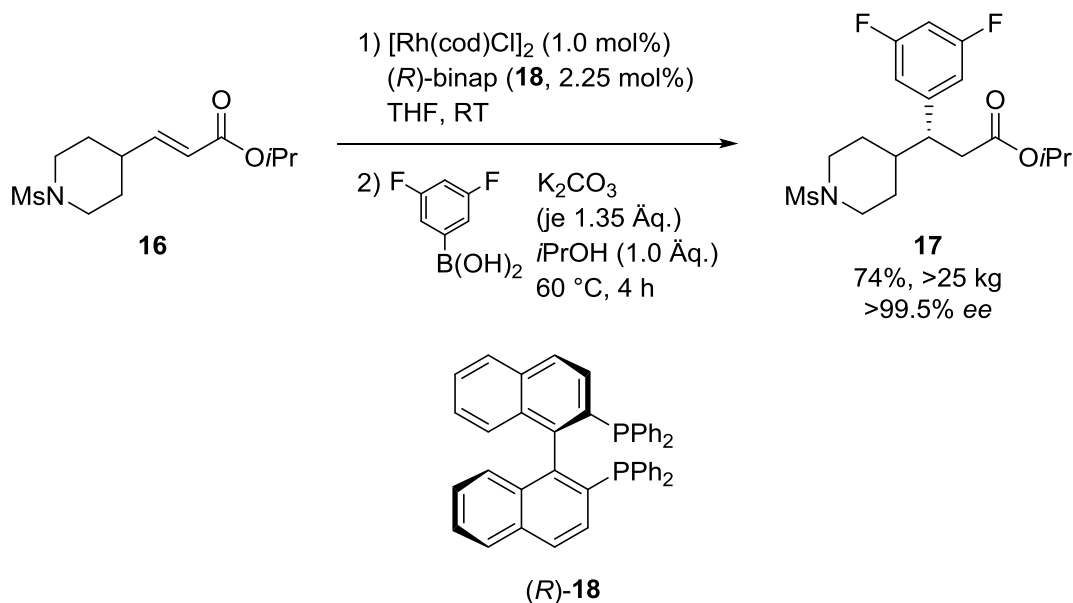
**Schema 5.** Enantioselective Olefinisomerisierung im Rahmen der Synthese von **(-)-Menthol (15)**.<sup>[31]</sup>

### III. Asymmetrische Rhodium-katalysierte Additionsreaktionen

Teilweise bedingt durch stark schwankende Edelmetallpreise, jedoch auch im Kontext von Nachhaltigkeit und Umweltbewusstsein, zeichnete sich in jüngerer Zeit der Trend ab, nicht nur die Rohstoffquellen an sich (Stichwort „Biomasse“), sondern auch Katalysatoren „grüner“ zu machen. Beinhalten sollte dies dementsprechend die Abkehr von giftigen Verbindungen, jedoch auch die Substitution seltener und, weil kostspielig zu gewinnen, teurer Edelmetalle, z.B. durch Eisen.<sup>[32]</sup> Obgleich chirale Porphyrin-basierte Eisenkomplexe schon seit längerem bekannt sind, begann eine intensivere Forschung zu enantioselektiven Reaktionen erst in den letzten Jahren.<sup>[33]</sup> Für die Gesamtheit der asymmetrische Katalyse bedeutet dies, dass das über Jahrzehnte gewachsene Wissen über die Chemie der Edelmetallkomplexe noch längere Zeit tonangebend bleiben wird. Nicht zuletzt deshalb erfreut sich Rhodium in der akademischen Forschung nach wie vor großer Beliebtheit. Die folgenden Seiten enthalten eine Übersicht über die Entwicklungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Additionsreaktionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyle und deren Derivate. Für eine umfassende Sammlung verschiedenster Rhodium-katalysierter Reaktionen sei an dieser Stelle auf aktuelle Übersichtsartikel verwiesen.<sup>[10,34]</sup>

### III.1. Die Hayashi-Miyaura-Reaktion

Die asymmetrische Rhodium-katalysierte konjugierte Addition (1,4-Addition) ungesättigter (Halb-)Metallorganyle, nach ihren Entdeckern und Entwicklern als Hayashi-Miyaura-Reaktion benannt, wurde 1998 erstmals beschrieben.<sup>[35]</sup> Ursprünglich umfasste die Reaktion die Addition von Aryl- und Alkenylboronsäuren an cyclische und acyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone (Enone) mit Rhodium/binap-Komplexen, doch in den folgenden Jahren wurden verschiedene weitere Nukleophile<sup>[36]</sup> und aktivierte Olefine ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester/Lactone/Amide, Alkenylphosphonate, Nitroalkene, Enale) als Substrate mit diesem sehr erfolgreichen Katalysatorsystem umgesetzt.<sup>[10b,37]</sup> Eine tabellarische Übersicht hierüber findet sich im Anhang, Kapitel G.III. Die Methode fand bereits wenige Jahre nach ihrer Erstpublikation Anwendung in mehreren Synthesen,<sup>[38]</sup> eine besonders bemerkenswerte ist die in Schema 6 gezeigte aus einem Industrielabor im Multikilogramm-Maßstab.<sup>[39]</sup>

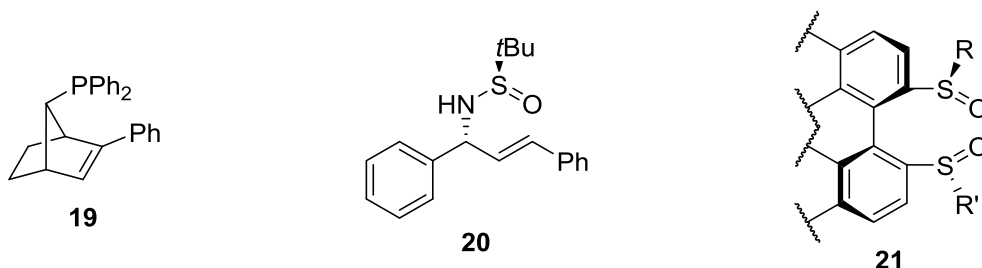


**Schema 6.** Hayashi-Miyaura-Reaktion in der Multikilogramm-Synthese eines pharmazeutischen Wirkstoffs.<sup>[39]</sup> Struktur des privilegierten Liganden binap (**18**).

Viele weitere chirale Chelatliganden mit Phosphor-Donoratomen neben **18** wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen für die Hayashi-Miyaura-Reaktion vorgestellt.<sup>[35b,40]</sup> Chirale Dien-Liganden sind jedoch häufig reaktiver und liefern meist auch dort sehr hohe Ausbeuten und Stereoselektivitäten, wo Phosphin-Liganden an ihre Grenzen stoßen.<sup>[41]</sup> Dies gilt natürlich für gewöhnliche Enone,<sup>[42]</sup> aber z.B. auch für  $\beta$ -Silylenone,<sup>[43]</sup>  $\beta$ -

disubstituierte Enone,<sup>[44]</sup> oder  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Sulfonate,<sup>[45]</sup> die sich zuvor nicht umsetzen ließen. Weitere interessante Anwendungsbeispiele sind die 1,2-Additionen an Arylimine und verwandte C,N-Doppelbindungen,<sup>[46]</sup> wodurch enantiomerenreine Amine zugänglich sind, sowie Iridium-katalysierte 1,6-Additionen.<sup>[47]</sup>

Als neuste Ligandenentwicklungen mit bereits vielversprechenden Ergebnissen in der asymmetrischen Hayashi-Miyaura-Chemie seien beispielhaft Phosphor-Olefin-Hybridliganden (z.B. **19**, Abbildung 3) für die Addition von Boronsäuren an Enone<sup>[48]</sup> und von Boroxinen an verschiedene Aldimine<sup>[49]</sup> genannt; außerdem Schwefel-Olefin-Hybridliganden (z.B. **20**) für die Übertragung von Boronsäuren auf Enone,<sup>[50]</sup>  $\alpha$ -Diketone<sup>[51]</sup> und  $\alpha$ -Ketoester.<sup>[51b]</sup> Disulfoxid-Liganden (z.B. **21**) lieferten ebenfalls sehr gute Ergebnisse in Kombination mit Boronsäuren und Enonen.<sup>[52]</sup> Zahlreiche weitere Exemplare finden sich in einem aktuellen Übersichtsartikel.<sup>[37b]</sup>

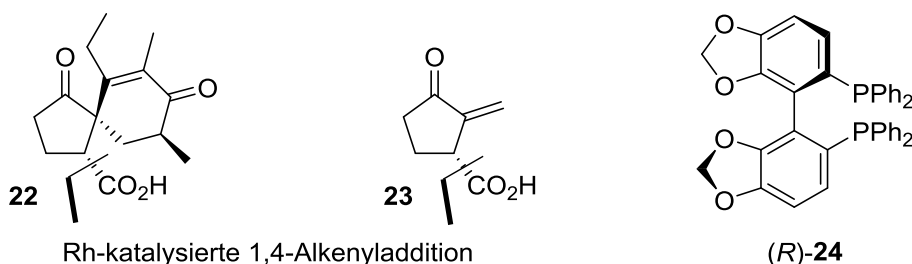


**Abbildung 3.** Phosphor-Olefin- (**19**) und Schwefel-Olefin-Hybridliganden (**20**), sowie Disulfoxid-Liganden (**21**) für die Hayashi-Miyaura-Reaktion.<sup>[37b]</sup>

Trotz der guten Resultate, die mit chiralen Dienen und davon abgeleiteten Liganden erzielt werden können, reduzieren bisweilen mehrstufige Synthesen oder – im Fall der wenigen kommerziell erhältlichen Vertreter – der hohe Preis deren Attraktivität. Als vielversprechend ist deshalb eine kürzlich von Nolan et al. publizierte Arbeit zu sehen, die Gebrauch von isolierten Rhodium-NHC-Komplexen in der konjugierten Addition von Arylboronsäuren macht. Die Katalysatorbeladung beträgt dabei lediglich 0.001 mol%.<sup>[53]</sup> Wie Yus, Esteruelas, et al. demonstrierten, kann ein Hydroxy-Substituent an der Seitenkette des Carbens die Funktion des sonst üblichen Co-Solvens Wasser übernehmen. Hiermit ist es möglich, die Reaktion unter wasserfreien Bedingungen zu führen, was z.B. bei diesbezüglich empfindlichen Substraten oder Produkten wünschenswert sein kann.<sup>[54]</sup> Erste bereits sehr gute Ergebnisse mit chiralen NHC-Liganden liegen zwar seit längerem vor, jedoch ist deren Synthese bislang durch eine geringe Praktikabilität gezeichnet.<sup>[55]</sup>

### III.2. Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz

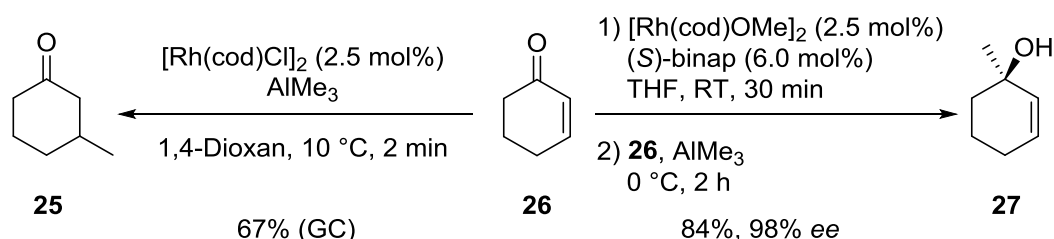
Im Rahmen der Totalsynthese des mikrobiellen Naturstoffs Spirodionsäure (**22**, Abbildung 4)<sup>[56]</sup> gelang es Siewert, durch konjugierte Addition von 1-Hexenylzirconocen-chlorid an Cyclopent-2-enon mit einem Rhodium/binap-Katalysator und anschließender Silylierung des Zirconenolats den gewünschten Trimethylsilylenolether in 64% Ausbeute mit 86% *ee* zu isolieren.<sup>[56a]</sup> Nach einem Vergleichstest verschiedener Phosphinliganden konnte Pfaff dieses Ergebnis unter Verwendung von segphos (**24**) bis auf 95% Ausbeute eines NMR-spektroskopisch reinen Produkts mit einem Enantiomerenüberschuss von 96% steigern.<sup>[57]</sup> Dies nutzte er anschließend zur asymmetrischen Darstellung des Naturstoffs Sarkomycin (**23**)<sup>[58]</sup> über eine Syntheseroute, die Westmeier und Kreß zuvor für *rac*-**23** erarbeitet hatten.<sup>[59]</sup> Die Dihydro-Form des instabilen (*R*)-**23** wurde gemeinsam mit **22** isoliert und in der Vergangenheit aus einem anderen *Streptomyces*-Stamm mit **23** selbst. Deshalb wird **23** als ein möglicher Biosynthesevorläufer von **22** angesehen.<sup>[60]</sup> Bezüglich der 1,4-Addition wurde erst kürzlich gezeigt, dass sich auch andere, teils funktionalisierte Alkenylreste ausgehend von Zirkonium Rhodium-katalysiert übertragen lassen und sich außer Cyclopent-2-enon auch weitere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone als Substrate eignen.<sup>[61]</sup>



**Abbildung 4.** Spirodionsäure (**22**), Sarkomycin (**23**) und segphos (**24**).

Als zu den 1-Alkenylzirconocenen – hergestellt über eine Hydrozirconierung aus dem entsprechenden terminalen Alkin mit dem kostspieligen Schwartz-Reagenz ( $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ ) – alternative Nukleophile untersuchte Siewert die ebenfalls Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylaluminiumverbindungen an cyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone. Mit seinem Massenanteil von 7.7% ist Aluminium das häufigste Metall der Erdkruste. Dessen somit leichte Zugänglichkeit ist gemeinsam mit der großtechnischen Verwendung seiner Organyle in der Polymerherstellung<sup>[62]</sup> maßgeblich für den relativ niedrigen Preis dieser Reagenzien verantwortlich.<sup>[63]</sup>

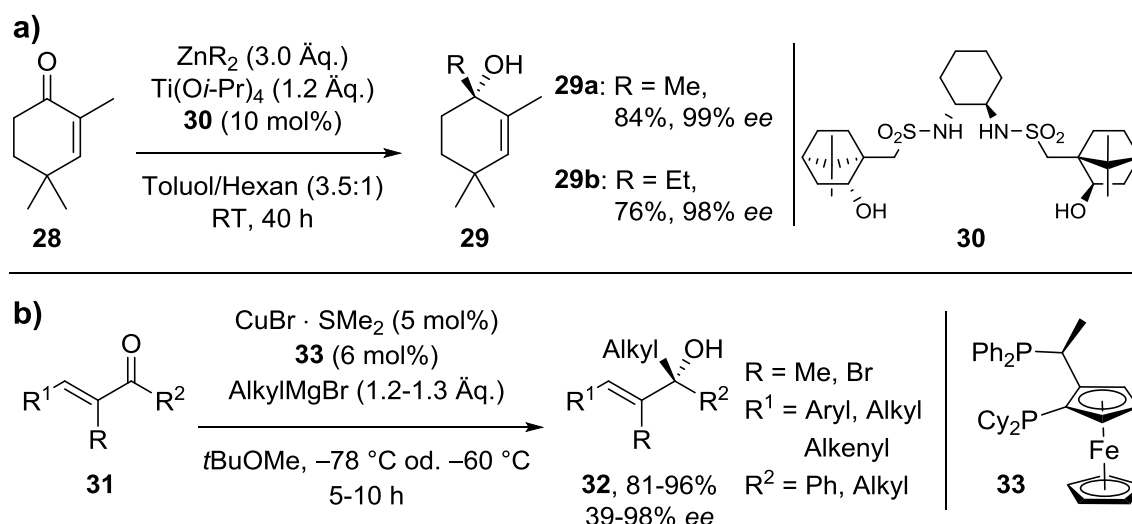
Da die anfänglichen Ergebnisse der Addition von Dimethylalkenylalanen und -alanaten an Cyclopent-2-enon unbefriedigend waren, wurde die Problemstellung zur Überprüfung der generellen Durchführbarkeit zunächst auf die Reaktion von Trimethylaluminium mit dem weniger polymerisationsempfindlichen Cyclohex-2-enon (**26**) reduziert. Nach Optimierung von Temperatur und Lösungsmittel konnte bei Verwendung des achiralen  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Komplexes schließlich die Bildung von 3-Methylcyclohexanon (**25**) in 67% Ausbeute gaschromatographisch nachgewiesen werden (Schema 7). Wurde jedoch der *in situ* aus  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  und (*S*)-binap generierte Phosphin-Komplex eingesetzt, ergab sich ein unerwarteter Reaktionsverlauf. Statt einer enantioselektiven 1,4-Addition wurde die hochselektive Bildung des tertiären Allylalkohols **27** durch 1,2-Addition beobachtet. Mit  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2/(\text{S})\text{-binap}$  wurde letztlich für **27** per GC eine Ausbeute von 97% bestimmt, 84% konnten anschließend mit ausgezeichneten 98% *ee* isoliert werden.<sup>[56a,64]</sup> Aus mehrerlei Hinsicht ist diese Reaktion von großem Interesse: Im Vergleich zu anderen metallorganischen Reagenzien zeigen Aluminiumorganyle mitunter sehr spezielle und einzigartige Selektivitäten;<sup>[65]</sup> der enantioselektive Aufbau quartärer Stereozentren ist nach wie vor kein triviales Unterfangen, deshalb Gegenstand intensiver Forschung;<sup>[66]</sup> und die erhaltenen Allylalkohole sind wertvolle Synthesebausteine.<sup>[67]</sup>



**Schema 7.** Rhodium-katalysierte 1,4- und 1,2-Addition von Trimethylaluminium an Cyclohex-2-enon (**26**).<sup>[56a]</sup>

Bezüglich der Substratbreite werden am 6-gliedrigen Ring Substituenten an C-4 bzw. C-5 toleriert, nicht jedoch an der C,C-Doppelbindung.<sup>[64]</sup> Bemerkenswert ist dies, da bei den zuvor bekannten Methoden zur 1,2-selektiven Addition an cyclische Enone explizit eine Substitution an C-2 von Nöten war, um die enantiotopen Seiten des Ketons effektiv zu differenzieren und gute Enantiomerenüberschüsse zu generieren. Generell sind nur wenige andere Methoden geeignet, um Alkylgruppen enantioselektiv direkt an die Carbonylgruppe  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone zu addieren. Am etabliertesten ist die von

Walsh et al., mit der verschiedene, auch funktionalisierte Alkylgruppen ausgehend von Zink-Organen Titan-vermittelt auf eine sehr große Auswahl an Substraten übertragen werden können. Die chirale Information stammt hierbei aus dem substöchiometrisch eingesetzten chiral-Liganden (**30**, Schema 8a).<sup>[68]</sup> Erst kürzlich gelang den Arbeitsgruppen von Minnaard und Harutyunyan die enantioselektive 1,2-Addition von Alkylgrignard-Reagenzien an lineare  $\alpha$ -Methyl- und  $\alpha$ -Bromenone **31**. Mit dem chiralen Diphosphin-Liganden **33** war es möglich, die sonst von Kupfer bekannte 1,4-Selektivität vollständig zu übersteuern und die tertiären Allylalkohole **32** in hervorragenden Ausbeuten bei moderaten bis exzellenten Enantiomerenüberschüssen zu generieren (Schema 8b). Eine der  $\alpha$ -Bromverbindungen wurde anschließend in sehr guten Ausbeuten Sonogashira-Kupplungen unterzogen und anschließend cyclisiert.<sup>[69]</sup>

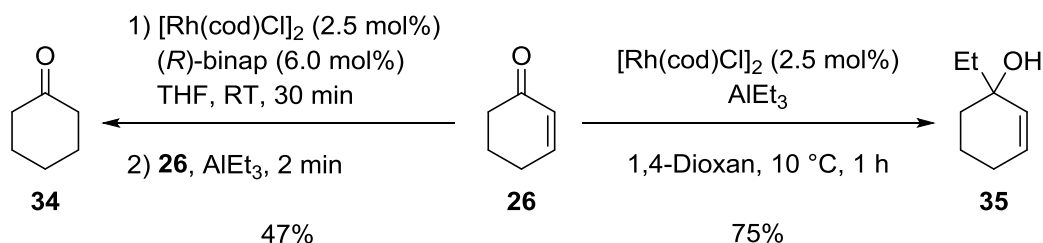


**Schema 8.** Enantioselektive 1,2-Additionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone. **a)** Titan-vermittelte Addition von Dialkylzink nach Walsh et al.<sup>[68]</sup> **b)** Kupfer-katalysierte Addition von Alkylmagnesiumbromiden nach Minnaard, Harutyunyan et al.<sup>[69]</sup>

Neben der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von Trimethylaluminium an substituierte und unsubstituierte 6-gliedrige Cycloalk-2-enone konnte Siewert die Produkte der Reaktionen an Cyclopent-2-enon und 4,4-Dimethylcyclopent-2-enon lediglich in 10%, bzw. 28% Ausbeute isolieren, da Oligo- bzw. Polymerisierung des Startmaterials beobachtet wurde. Cyclohept-2-enon hingegen konnte in guten 74% Ausbeute und mit 98% *ee* in den entsprechenden tertiären Allylalkohol überführt werden. Acyclische Enone und Aryl-Alkyl-Ketone eigneten sich wiederum nicht für die Umsetzung mit diesem Katalysatorsystem.<sup>[64]</sup> Im Rahmen der eigenen Diplomarbeit

wurde am Beispiel von 4-Isopropylcyclohex-2-enon erstmals gezeigt, dass an C-4 monosubstituierte Cyclohex-2-enon-Derivate mit der Rhodium/binap-katalysierten Addition von Trimethylaluminium prinzipiell einer kinetischen Racematspaltung unterzogen werden können. Damit konnte enantioselektiv ein Vertreter einer Reihe von Terpen-Naturstoffen mit diesem Strukturmotiv dargestellt werden.<sup>[70]</sup> Erst kürzlich fand sich in der Literatur mit der enantioselektiven Addition von Trimethylaluminium an 16 g Cyclohex-2-enon (**26**) in der industriellen Synthese von Replikationsinhibitoren für Influenzaviren die erste Anwendung der Reaktion außerhalb der Arbeitsgruppe von Zezschwitz.<sup>[71]</sup>

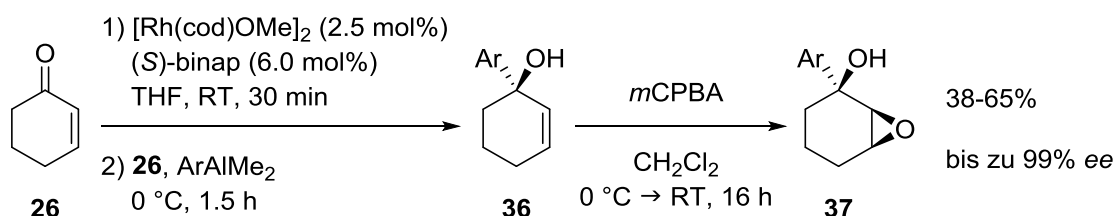
Höhere Alkylalane können gegenwärtig noch nicht asymmetrisch 1,2-selektiv addiert werden. Nach ersten Versuchen durch Siewert<sup>[56a]</sup> zeigten ausführliche Studien zur Verwendung von Triethylaluminium in der eigenen Diplomarbeit, dass dies in Kombination mit Cyclohex-2-enon (**26**) und Rhodium/binap statt der enantioselektiven 1,2-Addition die sehr rasche konjugierte Reduktion der C,C-Doppelbindung zu **34** in bis zu 47% Ausbeute hervorruft (Schema 9). Die Ursache hierfür ist aller Wahrscheinlichkeit nach in einer vorherigen Transmetallierung der Ethylgruppe auf Rhodium und anschließender  $\beta$ -Hydrideliminierung zu sehen. Interessanterweise tritt hingegen ausschließlich 1,2-Addition bei Verwendung des achiralen  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Komplexes auf, was einer genau konträren Selektivität im Vergleich zu Trimethylaluminium entspricht (vgl. Schema 7). Die höchste Ausbeute von 75% an **35** wurde dabei ebenfalls bei der Reaktionsführung in 1,4-Dioxan beobachtet, eine stereoselektive Addition durch Verwendung anderer Dien-Liganden war bislang nicht erfolgreich.<sup>[70]</sup> Triisobutylaluminium führte mit dem binap-Komplex zu keinem Umsatz,<sup>[56a]</sup> während mit den cod- bzw. nbd-Komplexen in variierenden Chemoselektivitäten die Reduktion zu beobachten war.<sup>[70]</sup>



**Schema 9.** Rhodium-katalysierte Reaktionen von Triethylaluminium mit **26**.<sup>[70]</sup>



Darüber hinaus konnte Siewert nach Metathese von Dimethylaluminiumchlorid mit Arylmagnesiumbromiden zu den entsprechenden Aryldimethylalanen auch aromatische Reste mit hervorragender Enantioselektivität an Cyclohex-2-enon (**26**) addieren. Die ungesättigten Substituenten werden bei derart gemischten Metallorganen stets bevorzugt übertragen. Aufgrund der Allyl- und Benzylstellung der OH-Gruppe sind die resultierenden Alkohole **36** sehr instabil und wurden ohne Aufreinigung in die diastereomerenreinen Epoxide **37** überführt (Schema 10).<sup>[64]</sup> Erdmann<sup>[72]</sup> und Middel<sup>[73]</sup> beobachteten später bei genaueren Untersuchungen einen starken Einfluss der im Reaktionsgemisch vorhandenen Magnesiumsalze auf die Reaktivität und die Chemo-selektivität der Arylierung. Dies wurde auch von Woodward und Alexakis für die Arylierung von 3-Alkylcyclohex-2-enonen beschrieben, die außerdem interessanterweise keine 1,2-, sondern ausschließlich 1,4-Additionen mit Aryldimethylalanen eingehen.<sup>[74]</sup>

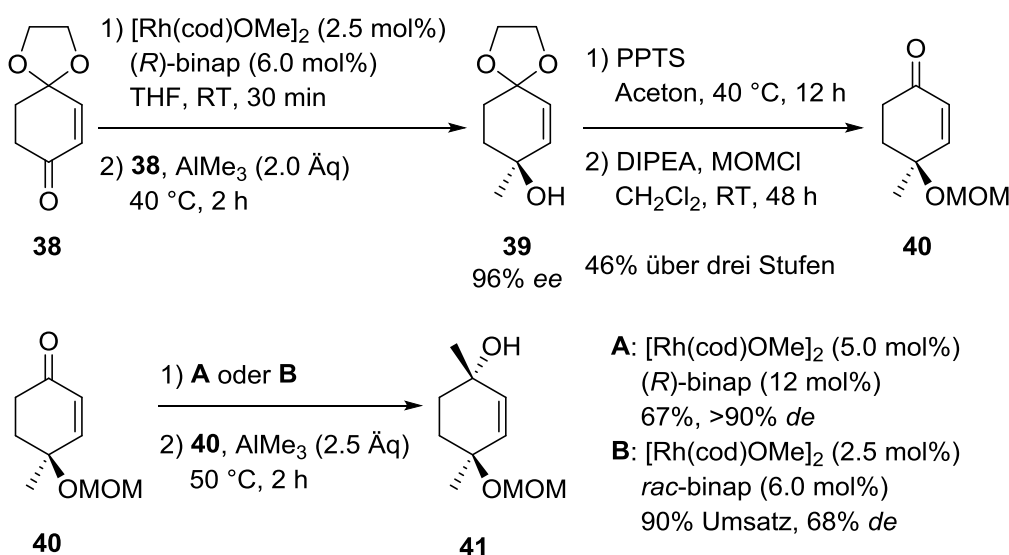


**Schema 10.** Rhodium-katalysierte 1,2-selektive Aryladdition an **26** mit Aluminiumorganen und anschließende Epoxidierung.<sup>[64]</sup>

Siewert<sup>[56a]</sup> und Erdmann<sup>[72]</sup> untersuchten weiterhin die Addition von ebenfalls *in situ* hergestellten Alkinyldimethylalanen; die erzielten Ausbeuten lagen jedoch bislang nicht in einem präparativ nutzbaren Rahmen. Des Weiteren lieferte lediglich die Addition einer 1-Hexinyl-Gruppe eine nennenswerte Stereoselektivität von bis zu 84% *ee*, während die Additionen von Phenylacetylid und Trimethylsilylacetylid sehr deutlich unter diesem Wert lagen.

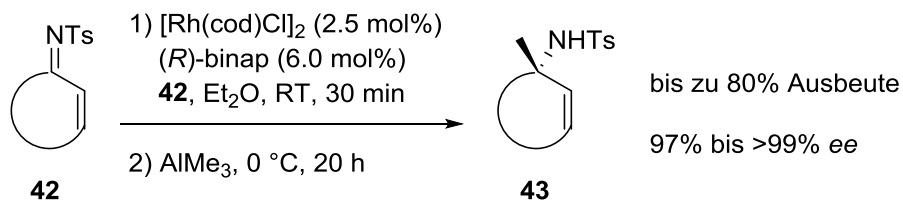
Die Umsetzung von Arylketonen mit Aluminiumorganen unter Rhodiumkatalyse wurde von Beerlink ausführlicher untersucht, wobei er allerdings feststellen musste, dass im Fall der 1,2-Addition von *p*TolylAlMe<sub>2</sub> an 2,2,2-Trifluoracetophenon zwar eine gute Ausbeute von 60% erzielt werden konnte, das Produkt aber nur 15% *ee* aufwies. Die Addition von Trimethylaluminium lieferte ebenfalls nur 23% *ee* und bei Verwendung von Acetophenon konnte in der Arylierung gar kein Zielprodukt erhalten werden.<sup>[75]</sup>

Weiterhin wurden von Beerlink cyclische, monogeschützte 2-En-1,4-dione wie **38** auf ihre Tauglichkeit als Substrate in der 1,2-Addition von Trimethylaluminium hin untersucht. Mit dem bereits von Siewert verwendeten *in situ* generierten Rhodium/binap-Komplex wurde der Allylkohol **39** mit 96% *ee* gebildet. Nach der Spaltung des Ketals und der Schützung der Hydroxylgruppe als MOM-Ether wurde **40** in 46% Ausbeute über drei Stufen erhalten. In der nachfolgenden Addition von Trimethylaluminium an die zweite Carbonyl-Gruppe konnten mit demselben enantiomerenreinen Katalysator ein Diastereomerenüberschuss von >90% und 67% Ausbeute für **41** erlangt werden (Schema 11, Methode A), während die Verwendung von racemischem binap unter reiner Substratkontrolle lediglich 68% *de* lieferte (Methode B). **40** mit freier Alkoholfunktion ist darüber hinaus das Edukt für eine schutzgruppenfreie asymmetrische formale Totalsynthese des Naturstoffs Kessane.<sup>[76]</sup>



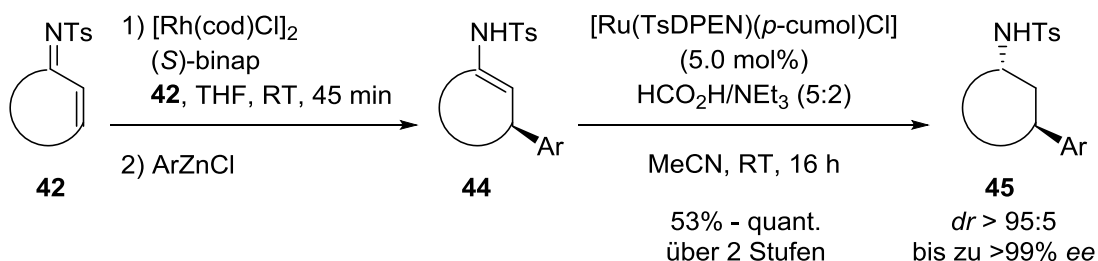
**Schema 11.** Stereoselektive Synthese des monogeschützten Allyldiols **41**.<sup>[75]</sup>

Als gänzlich neue Substrate für asymmetrische Additionsreaktionen wurden die von den cyclischen Enonen abgeleiteten *N*-Tosylimine **42** erstmals von Hirner synthetisiert. Anschließend konnte er daraus mittels der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von Trimethylaluminium in guten bis sehr guten Ausbeuten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen von bis zu >99% die chiralen  $\alpha$ -quartären Allylamide **43** herstellen (Schema 12). An einem Beispiel wurde deren Transformation zu Aminosäuren durch oxidative Spaltung der Doppelbindung demonstriert.<sup>[77]</sup>



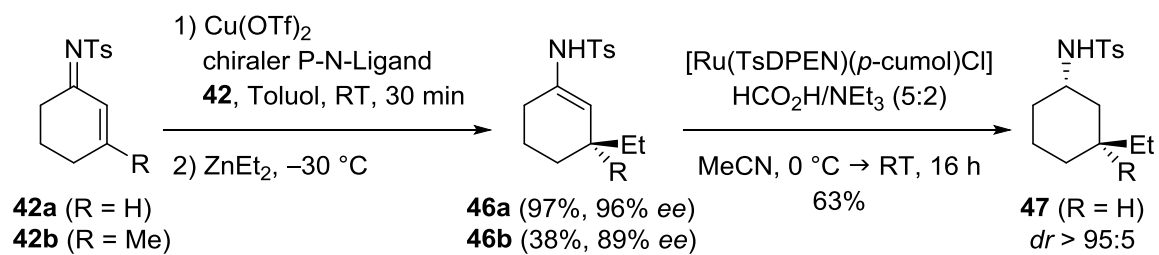
**Schema 12.** Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,2-Addition von Trimethylaluminium an cyclische *N*-Tosylimine **42**.<sup>[77]</sup>

Ferner konnte von Gebhardt gezeigt werden, dass die asymmetrischen konjugierten Aryladditionen nach Hayashi<sup>[35b]</sup> ebenfalls an den Iminen **42** möglich sind. Sowohl Arylboronsäuren als auch Arylzinkchloride konnten verwendet werden, wobei letztere aufgrund der wasserfreien Reaktionsbedingungen besser mit den resultierenden Enaminen **44** kompatibel waren. Die hoch enantioselektive Übertragung von unterschiedlichen Arylresten mit variablen elektronischen und sterischen Einflüssen war dabei möglich, ebenso die Verwendung unterschiedlich substituierter 5- und 6-gliedriger Ringsysteme. Für die Enamide **44** sind diverse Folgereaktionen denkbar, untersucht wurden durch Gebhardt bislang die Hydrolyse zu den entsprechenden 3-Arylketonen, sowie die Noyori-Transferhydrierung zu den *trans*-Tosylaminen **45** (Schema 13)<sup>[78]</sup> und durch Millbrodt die *cis*-selektive Reduktion mittels komplexierter Borane.<sup>[79]</sup>



**Schema 13.** Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Arylzinkchloriden an cyclische *N*-Tosylimine **42** und anschließende Hydrierung.

In Anlehnung an die Transformationen von Feringa an Enonen<sup>[80]</sup> demonstrierte Westmeier darüber hinaus die Kupfer/Phosphoramidit-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an **42a**.<sup>[81]</sup> Weiterführende Untersuchungen durch Herritsch folgten und es wurde gezeigt, dass wie nach der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition auch hier die direkte Hydrierung der zunächst gebildeten Enamide möglich ist (Schema 14).<sup>[82]</sup>



**Schema 14.** Kupfer-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Diethylzink an cyclische *N*-Tosylimine **42** und anschließende Hydrierung.

## B. Aufgabenstellung

Die aus der eigenen Diplomarbeit hervorgegangenen Kenntnisse zur kinetischen Racematspaltung von cyclischen Enonen mittels Rhodium-katalysierter 1,2-Addition von Trimethylaluminium sollten zunächst vertieft und ausgebaut werden. Weiterhin sollten Gemeinsamkeiten und Unterschiede zur 1,4-Addition nach Hayashi und Miyaura an den entsprechenden Substraten herausgearbeitet werden. Aufgrund unterschiedlicher Substrate und Liganden sind die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse zu bestimmten Substitutionsmustern nicht unmittelbar vergleichbar. Um dies zu ermöglichen, sollten deshalb systematisch nacheinander einheitliche Substituenten an allen drei aliphatischen Positionen des Cyclohex-2-enonrings auf ihren Einfluss hin untersucht werden. Nach Möglichkeit sollte ein allgemeiner und vollständiger Trend für die Machbarkeit dieser Reaktionen an dieser synthetisch besonders wichtigen Stoffgruppe abgeleitet werden. Die zeitaufgelöste Analyse von Umsatz, Ausbeute, Enantiomerenüberschuss und Diastereomerenverhältnis sollte im Bedarfsfall zusätzliche Informationen zu den Reaktionsverläufen geben und die Berechnung der Selektivitäts-Werte für die Racematspaltungen ermöglichen.

Darüber hinaus sollte es Ziel der vorliegenden Arbeit sein, neue Einblicke in den Mechanismus der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von Trimethylaluminium zu erlangen. Hierzu war die Untersuchung der einzelnen Reaktionsschritte mittels  $^{31}\text{P}$ -NMR vorgesehen. Ergänzend zu den diesbezüglich gewonnenen Informationen sollten gegebenenfalls Anknüpfungspunkte für die Optimierung des Katalysatorsystems identifiziert werden. Im Anschluss galt es, verbesserte Reaktionsbedingungen zu finden und diese an neuen Substratklassen zu testen. Um die Verwendbarkeit der als Produkte erhaltenen tertiären Allylalkohole zu demonstrieren, sollten abschließend synthetische Umsetzungen mit diesen durchgeführt werden.

---

## C. Hauptteil

### I. Kinetische Racematspaltungen

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: A. Kolb, S. Hirner, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1978-1981.<sup>[83]</sup>

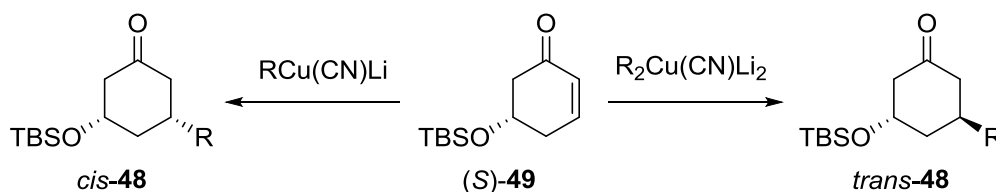
#### *I.1. Stand der Forschung*

Die erste von Menschenhand durchgeführte Racematspaltung geht bereits auf Pasteur im Jahr 1848 zurück. Enantiomerenreine Kristalle bildeten sich spontan aus einer Lösung von Natriumammoniumtartrat, was ihm deren Trennung mittels Pinzette unter dem Mikroskop ermöglichte.<sup>[84]</sup> Ein halbes Jahrhundert später findet sich in der Literatur erstmals die Veresterung von *rac*-Mandelsäure mit (–)-Menthol und damit die erste nicht-enzymatische kinetische Racematspaltung (KR).<sup>[85]</sup> Die zugrundeliegenden Prinzipien wurden rasch erkannt und die Methode war lange Zeit die einzige Möglichkeit, um hoch enantiomerenangereicherte Verbindungen im Labor zu isolieren. Meist waren die effizientesten Beispiele der KR sogar so gut, dass sich die zur jeweiligen Zeit gängigen Methoden der *ee*-Bestimmung hierfür als unzulänglich erwiesen.<sup>[86]</sup>

Optisch aktive Cyclohexanringe gehören zu den häufigsten Strukturmotiven in funktionellen organischen Molekülen und chirale Cyclohex-2-enon-Derivate stellen vielfältige Synthons für diese dar.<sup>[87]</sup> Um zu einheitlichen Stereoisomeren zu gelangen, kommt neben rein substratkontrollierten 1,2- und 1,4-Additionsreaktionen an Enone von bereits definierter absoluter Konfiguration die kinetische Racematspaltung mittels asymmetrischer Katalyse in Betracht.<sup>[86,88]</sup> Trotz der langjährigen, intensiven Arbeiten, gerade auf dem Gebiet der Hayashi-Miyaura-Reaktion, wurden lediglich vereinzelt Reaktionen an chiralen Edukten publiziert. Es fehlte bislang an einer systematischen und komparativen Studie, die zum einen Informationen für potentielle Anwender der Methode in organischen Synthesen liefert, und zum anderen einen Vergleich zu den etwas besser

erforschten Cuprat-Additionen ermöglicht. Prinzipiell ist bezüglich der Substrate zu differenzieren, ob deren Substituenten einen rein sterischen Einfluss ausüben, oder ob sie durch Heteroatome auch elektronische Effekte verursachen.

Der Interpretation von Corey folgend, können unter reiner Substratkontrolle Sauerstoff-Substituenten an Position 4 des Cyclohex-2-enonrings in Abwesenheit sterischer Effekte bei Cuprat-Additionen die intermediär gebildeten  $\pi$ -Komplexe hyperkonjugativ stabilisieren, was im Regelfall bevorzugt zu *trans*-konfigurierten Produkten führt.<sup>[89]</sup> Die Arbeitsgruppe von Sato beobachtete dementsprechend, dass 4-Silanoxycyclohex-2-enon-Derivate mit *lower order*-<sup>[90]</sup> und *higher order*-Cyanocupraten<sup>[91]</sup> die *trans*-Produkte bildeten. Dass die sterische Wechselwirkung dabei allerdings vermutlich sehr wohl eine dominante Rolle spielte, zeigte sich bei den entsprechenden Umsetzungen des 5-Silanoxy-substituierten (*S*)-**49**. *Lower order*-Cyanocuprate vermochten eine anziehende Wechselwirkung mit dem Substituenten einzugehen, was zu *cis*-konfigurierten Ketonen **48** führte. *Higher order*-Cyanocuprate hingegen, denen diese Koordinationsmöglichkeit fehlt, bildeten aufgrund sterischer Repulsion die erwarteten *trans*-Produkte (Schema 15).<sup>[90]</sup>

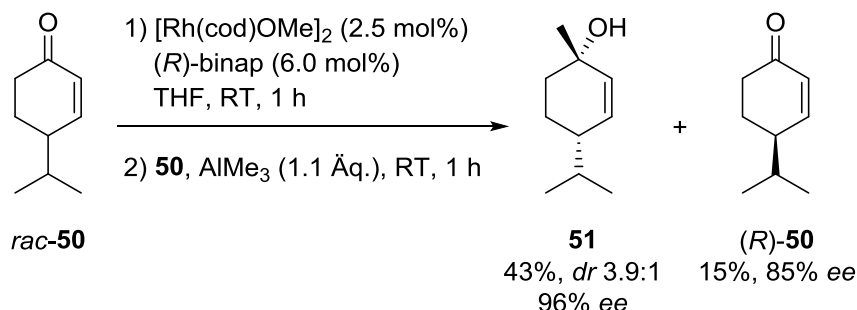


**Schema 15.** Cuprat-Addition an (*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)cyclohex-2-enon (**49**) nach Sato et al. R = Alkyl, Phenyl, Vinyl.<sup>[90]</sup>

Um ausschließlich den Einfluss sterischer Wechselwirkungen zu analysieren, liegt in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf der Untersuchung des Verhaltens von Enonen ohne zusätzliche Donoratome. Eine Rhodium-katalysierte Racematspaltung von in Position 4 substituierten Cyclohex-2-enon-Derivaten durch konjugierte Addition ist bislang nicht literaturbekannt. In der eigenen Diplomarbeit wurde gezeigt, dass das Racemat von 4-Isopropylcyclohex-2-enon (**50**) sich mittels 1,2-Addition von Trimethylaluminium spalten ließ. Nach 1 h konnte gaschromatographisch eine Ausbeute von 43% der Allylalkohole *cis*- und *trans*-**51** detektiert werden, wobei das Diastereomerenverhältnis moderate 3.9:1 betrug. Beide Verbindungen fielen dabei mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen an.

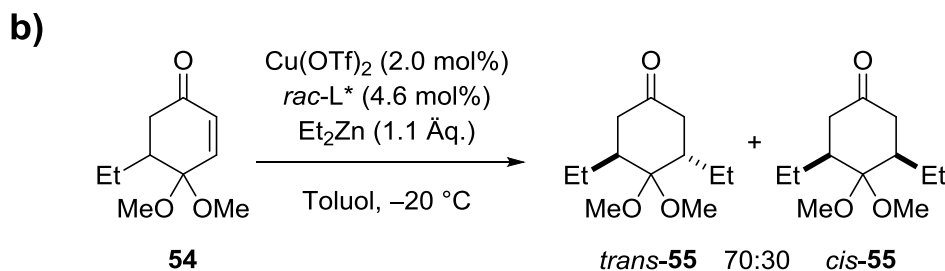
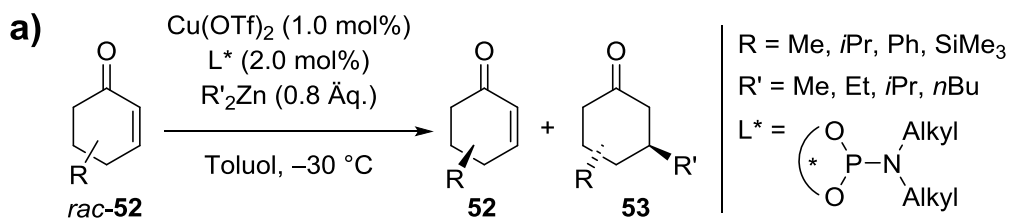


(*R*)-**50**, welches zum *trans*-Produkt führt, zersetzte sich unter den Reaktionsbedingungen relativ rasch, sodass hiervon zu diesem Zeitpunkt lediglich 15%, jedoch mit immerhin 85% *ee*, verblieben (Schema 16).



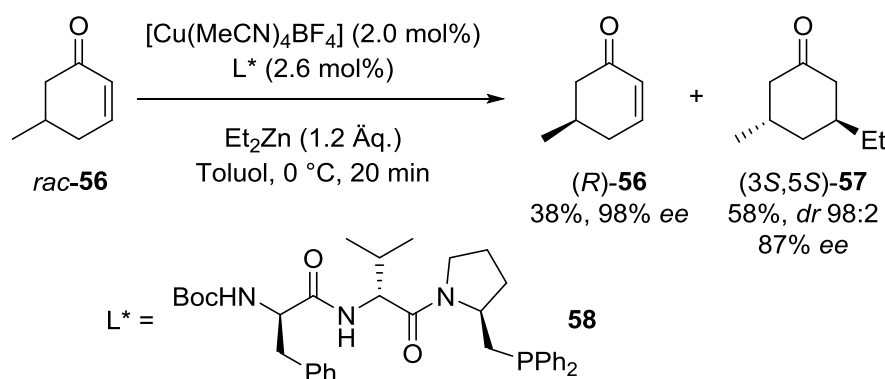
**Schema 16.** Kinetische Racematspaltung von 4-Isopropylcyclohex-2-enon (**50**).<sup>[70]</sup>

Kupfer/Phosphoramidit-katalysierte 1,4-Additionen von 0.8 Äq. Dialkylzink an 4-Methylcyclohex-2-enon beschrieben Feringa et al. (Schema 17a). Je nach verwendetem Liganden und Zinkorganyl wurden für das unreaktivere Enantiomer des Enons ebenfalls maximal 85% *ee* erhalten, jedoch in diesem Fall in 44% Ausbeute. Ausgezeichnete Selektivitäten, bedingt durch dominante Substratkontrolle, wurden für in Position 5 substituierte Cyclohex-2-enon-Derivate verzeichnet, besonders in der Umsetzung mit Di-*n*-butylzink. Leider zeigten die Autoren lediglich die Isolierung des enantiomerenreinen Edukts; zur Ausbeute des entsprechenden Additionsprodukts als möglichem Zielprodukt der kinetischen Racematspaltung wird keine Information geliefert.<sup>[92]</sup> Interessanterweise beschrieben Feringa et al. ebenfalls, dass die Substratkontrolle von **54** in der Addition mit einem *dr* von 70:30 sehr schwach ausfällt (Schema 17b) und sich mit den entsprechenden enantiomerenreinen Liganden komplett übersteuern lässt.<sup>[93]</sup>



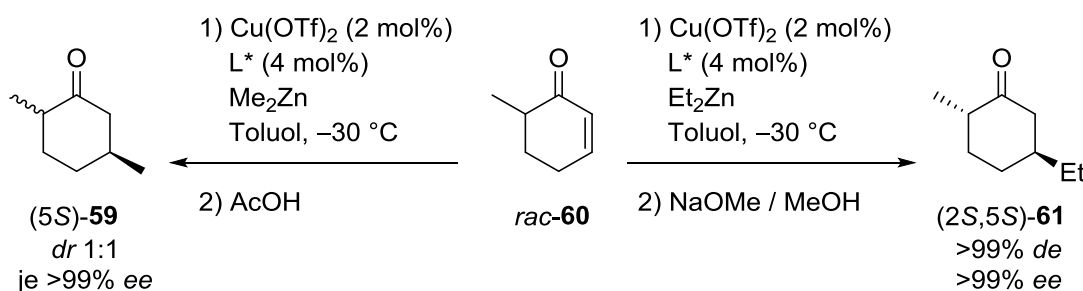
**Schema 17. a)** Kinetische Racematspaltung von in Position 4 oder 5 substituierten Cyclohex-2-enon-Derivaten nach Feringa et al. Chirales Rückgrat der Liganden ist binol.<sup>[92]</sup> **b)** Geringe Substratkontrolle im Fall von **54**.<sup>[93]</sup>

Tomioka et al. berichteten über die Verwendung von Amidophosphan-Liganden in Kupfer- und Rhodium-katalysierten Additionen an chirale Enone. 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) konnte dabei unter Kupfer-Katalyse mit ähnlich gutem Ergebnis wie zuvor durch Feringa umgesetzt werden. Enantiomerenüberschüsse  $>90\%$  sind jedoch für die Additionsprodukte nicht möglich (Schema 18).<sup>[94]</sup> Unter Rhodium-Katalyse war wegen starker Katalysatorkontrolle keine Racematspaltung von 5-Trimethylsilyl-<sup>[95]</sup> und 5-Phenylcyclohex-2-enon<sup>[96]</sup> mittels Aryladdition möglich. Im ersten Fall konnten dadurch allerdings nach Dehydrosilylierung des Diastereomergemischs stark enantiomerenangereicherte 5-Arylcyclohex-2-enone erhalten werden.



**Schema 18.** Kupfer-katalysierte kinetische Racematspaltung nach Tomioka et al.<sup>[94]</sup>

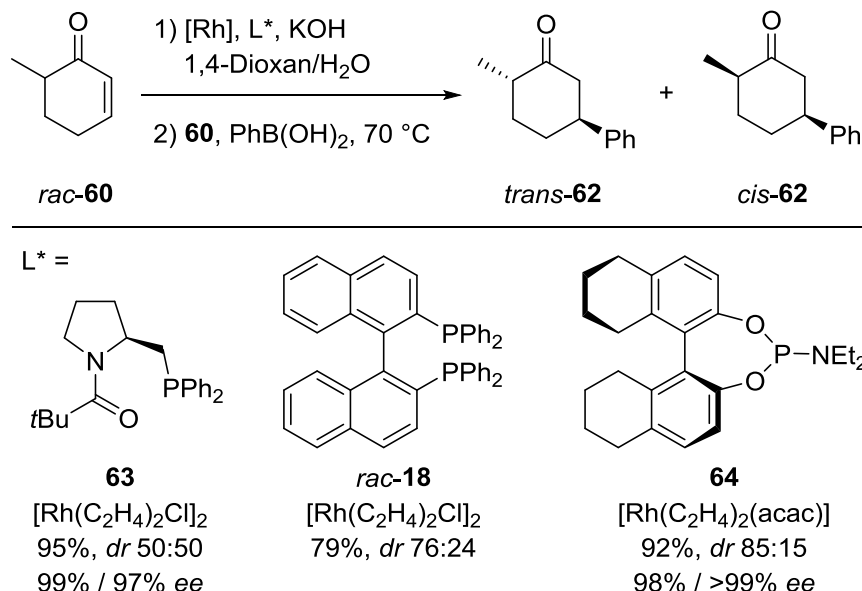
Das zuvor von Feringa et al. verwendete Katalysatorsystem (vgl. Schema 17) wurde kurze Zeit später von Krause et al. an racemischem 6-Methylcyclohex-2-enon (**60**) getestet. Es wurde in diesem Zusammenhang festgestellt, dass die Addition von Zinkorganylen hieran im Gegensatz zu **56** gänzlich ohne Substratkontrolle verläuft. Bei lediglich schwach saurer Aufarbeitung der Reaktion mit Essigsäure wurden beide Diastereomere von **59** in annähernd gleicher Menge mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen gebildet. Die Aufarbeitung mit Natriummethanolat in Methanol hingegen führte zur Epimerisierung am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom unter alleiniger Ausbildung des *trans*-Diastereomers von **61** (Schema 19).<sup>[97]</sup> Tomioka et al. untersuchten in Position 6 substituierte Cyclohex-2-ene ebenfalls mit dem Liganden **58** und konnten die nur schwache Substratkontrolle verifizieren. Neben der Epimerisierung führten sie außerdem regioselektive Alkylierungen am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom des thermodynamisch begünstigten Enolats durch. Die in dieser Studie veröffentlichten maximalen Diastereomerenverhältnisse liegen mit 9:1 allerdings unter den von Krause et al. publizierten.<sup>[98]</sup>



**Schema 19.** Einfluss der Aufarbeitung auf das Diastereomerenverhältnis nach der Kupfer-katalysierten Alkyladdition bei epimerisierbaren Additionsprodukten nach Krause et al.<sup>[97]</sup> L\* siehe Schema 17.

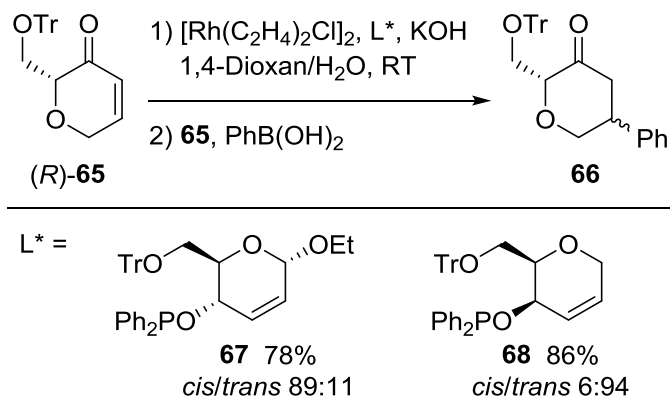
Beide Arbeitsgruppen untersuchten auch die entsprechende Hayashi-Miyaura-Addition an **60** (Schema 20). Interessant ist, dass der Rhodium-Katalysator mit Tomiokas Amidophosphanliganden **63** die Substratkontrolle vollständig überschreibt und es zu einem Verhältnis der Diastereomere von 50:50 kommt. Weiterhin findet trotz der basischen Reaktionsbedingungen keine Epimerisierung statt. Diese muss in einem nachgelagerten Reaktionsschritt durch Rühren in ethanolischem Natriummethanolat erfolgen und liefert ausschließlich *trans*-**62**, in dem beide Substituenten äquatorial stehen. Das Auftreten einer geringen Substratkontrolle wurde anhand der Reaktion mit *rac*-binap (**18**) demonstriert (*dr* ca. 3:1).<sup>[99]</sup> Im Gegensatz zu Tomioka et al. beschrieben Krause et

al. in ihrer Publikation unter Verwendung des Phosphoramidit-Liganden **64** explizit eine anteilige *in situ*-Epimerisierung, die durch die ermittelten Zahlenwerte von Ausbeute, *dr* und *ee* bestätigt wird.<sup>[100]</sup>



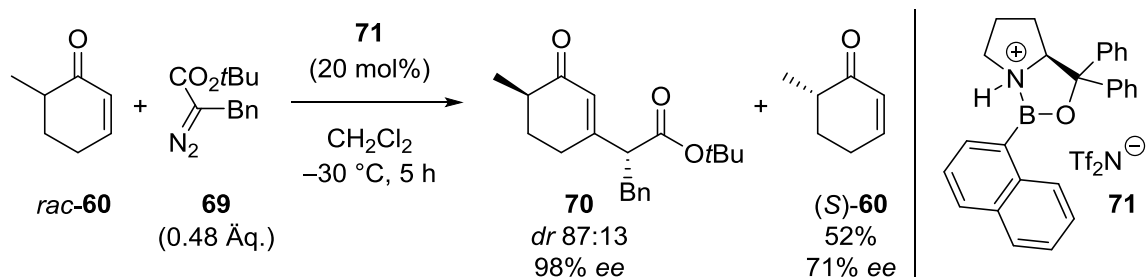
**Schema 20.** Diastereoselektivität in der Rhodium-katalysierten Phenyladdition an 6-Methylcyclohex-2-enon (**60**) nach Tomioka et al.<sup>[99]</sup> und Krause et al.<sup>[100]</sup>

Boysen und Mitarbeiter beschrieben vor kurzem die Synthese der aus Zuckern abgeleiteten Phosphor-Olefin-Hybridliganden **67** und **68**, sowie deren Anwendung in Rhodium-katalysierten konjugierten Additionen von Arylboronsäuren an Cyclohex-2-enon (**26**), Cyclopent-2-enon und ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Lacton. Hiermit war es auch möglich, diastereoselektiv unter Übersteuerung der Substratkontrolle an das enantiomerenreine Enon **65** zu addieren (Schema 21).<sup>[101]</sup>



**Schema 21.** Stereoselektive Phenyladdition an das chirale Enon **65** nach Boysen et al.<sup>[101]</sup>

Eine klassische kinetische Racematspaltung von 6-Methylcyclohex-2-enon (**60**) zur Reisolierung des enantiomerenangereicherten Edukts wurde erst kürzlich von Hwang und Ryu et al. publiziert. Mit der chiralen Lewis-Säure **71** gelang ihnen die Insertion von Diazoestern in die  $\beta$ -C,H-Bindung verschiedener cyclischer Enone; somit konnte (*S*)-**60** mit moderaten 71% *ee* in sehr guter Ausbeute erhalten werden (Schema 22).<sup>[102]</sup>



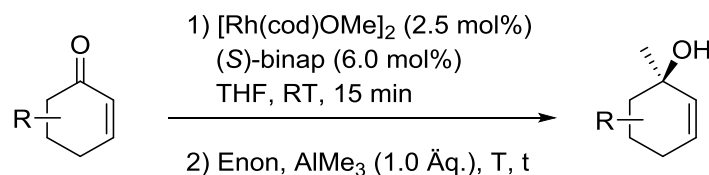
**Schema 22.** Kinetische Racematspaltung von 6-Methylcyclohex-2-enon (**60**) nach Hwang und Ryu et al.<sup>[102]</sup>

## 1.2. Additionen an geminal dimethylierte Cyclohex-2-enon-Derivate

Der zuvor beschriebene Stand der Forschung lässt erkennen, dass es den bereits literaturbekannten Rhodium-katalysierten Racematspaltungen von Cyclohex-2-enon-Derivaten an Systematik fehlt. Lediglich einzelne publizierte Beispiele ohne die Verwendung einheitlicher Substituenten und Ligandensysteme erschweren einen Vergleich (*vide supra*). Um diesem Sachverhalt entgegenzuwirken, bot sich der Gebrauch von binap (**18**) als Ligand für die vorliegende Studie an. **18** stellt nach wie vor die erste Wahl in Hayashi-Miyaura-Reaktionen an dieser Substratklasse dar und ist kommerziell verfügbar. Des Weiteren erleichtert dies eine Gegenüberstellung der Resultate dieser 1,4- mit denen der 1,2-Addition von Trimethylaluminium. Um eine Einschätzung der sterischen Interaktion von einheitlichen Substituenten an verschiedenen Ringpositionen von Cyclohex-2-enon (**26**) mit dem Rhodium/binap-Katalysatorsystem gewinnen zu können, wurden zunächst die geminal disubstituierten Verbindungen miteinander verglichen. Methylgruppen wurden zum einen gewählt, da die entsprechenden Edukte verhältnismäßig leicht zugänglich sind. Zum anderen zeigen speziell die Ergebnisse aus der Cuprat-Chemie, dass selbst deren Größe ausreichend für sehr hohe Stereoselektivität sein kann (vgl. Schema 17).

Bezüglich der 1,2-Addition von Trimethylaluminium berichtete bereits Siewert, dass 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) eine höhere Reaktionstemperatur zum Umsatz erfordert, aber eine ähnlich hohe Ausbeute wie das Stammsystem **26** liefert (Tabelle 1, Einträge 1 und 2). 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon (**74**) hingegen reagiert bereits bei Raumtemperatur, jedoch mit relativ geringer Chemoselektivität zum gewünschten Allylalkohol **75** (Eintrag 3).<sup>[56a,64]</sup> Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen, mit  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  als Präkatalysator<sup>†</sup> und 1.2 Äq. Trimethylaluminium wurde nun 6,6-Dimethylcyclohex-2-enon (**76**) in 99% GC-Ausbeute (89% isoliert) und mit 99% *ee* zum Produkt **77** umgesetzt (Eintrag 4). Im Vergleich zu Eintrag 1 ist zu sehen, dass Substituenten in Position 6 keinen nachteiligen Einfluss auf die 1,2-Addition haben. Das sogar bessere Ergebnis im Vergleich zu **26** kann auf die Abwesenheit der vergleichsweise aciden Protonen in Position 6 des Rings und damit der Unmöglichkeit zur kinetischen Enol(at)bildung zurückgeführt werden (vgl. Kapitel C.III.3, Abbildung 34).

**Tabelle 1.** Enantioselektive 1,2-Addition an geminal dimethylierte Cyclohex-2-enon-Derivate.



Eintrag	Enon	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
<b>1</b>	R = H ( <b>26</b> )	0	2	84 ( <b>27</b> )	98
<b>2</b>	4,4-Dimethyl ( <b>72</b> )	60	3.5	86 ( <b>73</b> )	99
<b>3</b>	5,5-Dimethyl ( <b>74</b> )	RT	2.5	31 ( <b>75</b> )	99
<b>4</b> <sup>[a]</sup>	6,6-Dimethyl ( <b>76</b> )	0	2.5	89 ( <b>77</b> )	99

Isolierte Ausbeuten; *ee* per GC bestimmt. Einträge 1-3 aus Lit.<sup>[64]</sup> <sup>[a]</sup> Verwendung von  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  und 1.2 Äq.  $\text{AlMe}_3$ .

Diese Ergebnisse führten zu dem Schluss, dass Substituenten in Position 5 scheinbar ausreichend mit dem Katalysatorsystem wechselwirken, um für eine kinetische Racematspaltung mittels 1,2-Addition in Frage zu kommen. Eine Substitution in den Positionen 4 oder 6 erscheint hingegen weniger geeignet. Da in der eigenen Diplomarbeit jedoch bereits gezeigt wurde, dass 4-Isopropylcyclohex-2-enon zumindest eine geringe

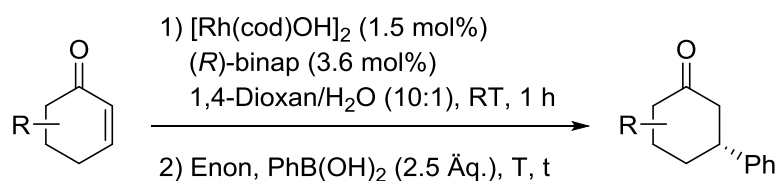
<sup>†</sup> Zur Erklärung, warum hier und nachfolgend  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  anstelle von  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$  eingesetzt wurde, siehe Kapitel C.III.2.

Selektivität hervorruft,<sup>[70]</sup> galt es im Folgenden diese Hypothese an den einfach Methyl-substituierten Substraten zu überprüfen.

Die 1,4-Additionen von  $\text{PhB(OH)}_2$  an die Enone **72** und **74** sind in Tabelle 2 einem Ergebnis von Hayashi et al.<sup>[103]</sup> am unsubstituierten Cyclohex-2-enon (**26**, Eintrag 1) gegenübergestellt. Hier zeigte sich zunächst ein gegenläufiger Trend zu den 1,2-Additionen: Mit 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bildete sich kein Produkt **79**. Trotz vergleichsweise hoher Reaktionstemperatur trat hier lediglich die sehr langsame Zersetzung des Edukts ein (Eintrag 2). **74** hingegen reagierte unter Hayashis Bedingungen mit hoher Ausbeute und perfektem Enantiomerenüberschuss zum gewünschten Produkt **80** (Eintrag 3). Der sterische Einfluss der Methylgruppen an C-5 ist hier scheinbar gering, was eine Racematspaltung dort substituierter Substrate erschweren könnte. Bemerkenswert aus reaktionsmechanistischer Sicht ist in jedem Fall das extrem gegensätzliche Verhalten von **72** und **74** in den Rhodium/binap-katalysierten 1,2- bzw. 1,4-Additionen.

Mit Hinblick auf die bereits bekannte lediglich geringe Substratkontrolle der Umsetzung von 6-Methylcyclohex-2-enon (**60**) in Rhodium/binap-katalysierten 1,4-Addition aus der Literatur<sup>[99-100]</sup> wurde hier auf die Untersuchung von **76** verzichtet.

**Tabelle 2.** Enantioselektive 1,4-Addition an geminal dimethylierte Cyclohex-2-enon-Derivate.



Eintrag	Enon	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
<b>1</b> <sup>[a]</sup>	R = H ( <b>26</b> )	35	3	96 ( <b>78</b> )	>99
<b>2</b>	4,4-Dimethyl ( <b>72</b> )	60	22	0 <sup>[b]</sup> ( <b>79</b> )	-
<b>3</b>	5,5-Dimethyl ( <b>74</b> )	40	3	82 ( <b>80</b> )	>99

Isolierte Ausbeute; ee per GC bestimmt. <sup>[a]</sup> Übernommen aus Lit.<sup>[103]</sup> <sup>[b]</sup> 11% Umsatz.

### 1.3. Additionen an 5-Alkylcyclohex-2-enone

Die Reaktionen von 5-Alkyl-substituierten Cyclohex-2-enonen mit dem Rhodium/binap-System sind nachfolgend in Tabelle 3 (Seite 31) zusammengefasst, wobei die dort vermerkten Ausbeuten durch GC-Analyse aus dem Reaktionsgemisch bestimmt wurden. Die Umsetzung von racemischem 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium lieferte als Produkte der 1,2-Addition 50% *cis*-(*R,R*)-**81** mit 79% *ee*, sowie Spuren von *trans*-**81**. Ein signifikanter Anteil von (*S*)-**56** reagierte allerdings in einer konjugierten Addition völlig überraschend zu 15% (*S,S*)-**82**, das mit einem Enantiomerenüberschuss von 96% anfiel (Eintrag 1). Nie zuvor wurde eine solche Nebenreaktion unter diesen Reaktionsbedingungen beobachtet. Um der Frage nach dem *matched*- bzw. *mismatched*-Paar von Substrat und Katalysator nachzugehen, wurde enantiomerenreines Enon (*R*)-**56** mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium jeweils unter Verwendung des (*S*)- bzw. (*R*)-binap enthaltenden Katalysators umgesetzt. Ersterer erwies sich als *matched*-Fall, denn es wurden ohne Spuren der *trans*-Verbindung oder des Ketons **82** 92% enantiomerenreines *cis*-(*R,R*)-**81** erhalten, wovon 87% isoliert werden konnten (Eintrag 2). Mit (*R*)-binap hingegen war eben dieses Keton **82** das Hauptprodukt. Zwar betrug bei vollständigem Umsatz die Ausbeute lediglich 16%, die der *cis*- und *trans*-Allylalkohole jedoch nur 5% bzw. 4% (Eintrag 3). Der Verbleib der restlichen 75% des Edukts konnte per GC nicht eindeutig geklärt werden. Das Fehlen signifikanter neuer Signale spricht allerdings gegen eine definierte Reaktion und für eine Oligo- und/oder Polymerisierung des Enons.

Die Resultate der Einträge 2 und 3 erlauben nun eine Interpretation des relativ geringen Enantiomerenüberschusses von 79% aus Eintrag 1: Während sich aus dem racemischen Edukt **56** mit (*S*)-binap das (*R*)-Enantiomer relativ zügig zu (*R,R*)-**81** umwandelt, wird (*S*)-**56** nur schwach an den Katalysator gebunden. Diese Interaktion scheint aber zumindest ausreichend, um das Enon für die relativ unselektive Übertragung der Methylgruppe zu aktivieren. Hierdurch entstehen die diastereomeren Allylalkohole (1*S*,5*S*)-**81** und (1*R*,5*S*)-**81**, sowie hauptsächlich (3*S*,5*S*)-**82** als kinetisch begünstigtes Diastereomer der konjugierten Methyladdition. Durch die Bildung des 1,2-Additionsproduktes aus (*R*)-**56** und des 1,4-Additionsproduktes aus (*S*)-**56** ist die beschriebene Reaktion ein Spezialfall der kinetischen Racematspaltung – nach der Definition von Vedejs namentlich eine „regiodivergente Reaktion eines racemischen Gemischs (engl.:



**Tabelle 3.** Addition von AlMe<sub>3</sub> an 5-Alkylcyclohex-2-enone.

<div>1) [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (2.5 mol%) binap (6.0 mol%) THF, RT, 15 min</div> <div>2) Enon, AlMe<sub>3</sub>, T, t</div>										<div><div><div> cis-81 (R = Me) cis-84 (R = <i>i</i>Pr)</div><div> trans-81 (R = Me) trans-84 (R = <i>i</i>Pr)</div><div> 82 (R = Me) 85 (R = <i>i</i>Pr)</div><div> (S)-56 (R = Me) (S)-83 (R = <i>i</i>Pr)</div></div></div>		
Eintrag	Enon	binap	AlMe <sub>3</sub>	T	t	<i>cis</i> [%]		<i>trans</i> [%]	82/85 [%]	(S)-56/83 [%]		
			[Äq.]	[°C]	[h]	Ausbeute	<i>ee</i>	Ausbeute		Ausbeute	<i>ee</i>	<i>s</i>
1	<i>rac</i> -56	( <i>S</i> )	1.2	RT	1	50	79 ( <i>R,R</i> )	3	15 ( <i>S,S</i> ) <sup>[a]</sup>	-	-	-
2	( <i>R</i> )-56	( <i>S</i> )	1.2	RT	1	92 (87)	>99 ( <i>R,R</i> )	-	-	-	-	-
3	( <i>R</i> )-56	( <i>R</i> )	1.2	RT	2	5	>99 ( <i>R,R</i> )	4	16 ( <i>R,R</i> )	-	-	-
4	<i>rac</i> -56	<i>rac</i>	1.2	RT	0.5	87	-	-	1 ( <i>rac</i> )	-	-	-
5	<i>rac</i> -56	( <i>S</i> )	0.5	0	4	46	95 ( <i>R,R</i> )	1	4 ( <i>S,S</i> )	32	97	10
6	<i>rac</i> -56	( <i>S</i> )	0.5	-10	21	46	92 ( <i>R,R</i> )	1	3 ( <i>S,S</i> )	25	93	6
7	<i>rac</i> -56	( <i>S</i> )	<sub>[b]</sub>	0	2	51	96 ( <i>R,R</i> )	<1	2 ( <i>S,S</i> )	39	93	13
8	<i>rac</i> -83	( <i>S</i> )	0.5	0	6	52 (46)	96 ( <i>R,R</i> )	6	5 ( <i>S,S</i> )	25	96	6

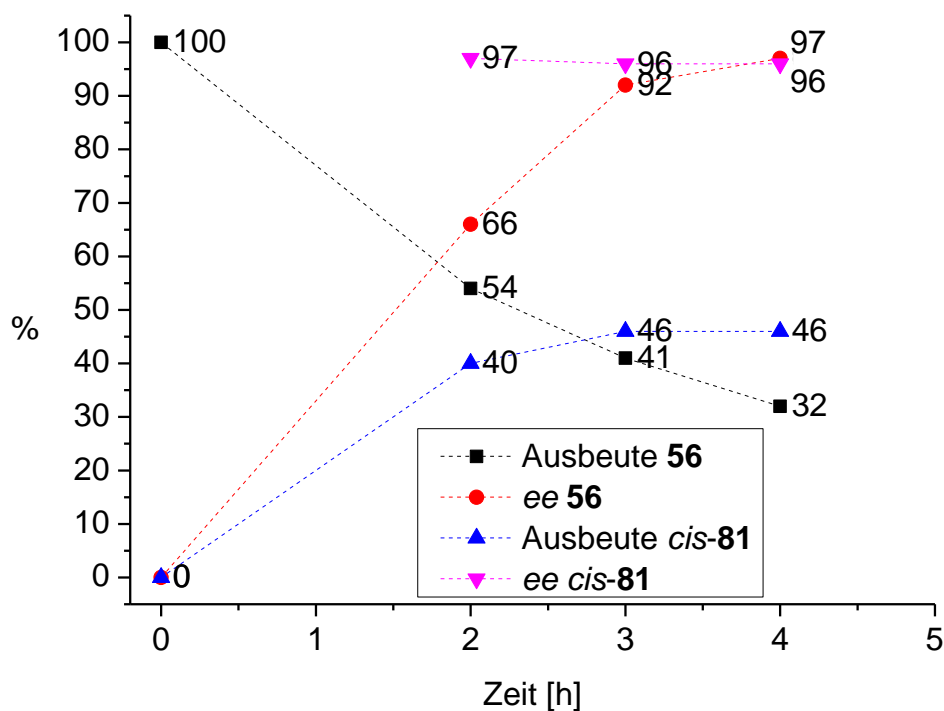
Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan. Isolierte Ausbeute in Klammern. <sup>[a]</sup> 96% *ee*. <sup>[b]</sup> 0.5 Äq. DABCO · 2 AlMe<sub>3</sub> verwendet.

regiodivergent reaction on a racemic mixture; regiodivergent RRM)<sup>„[86]</sup> Relativ wenige Beispiele für dieses Phänomen sind bekannt,<sup>[104]</sup> hauptsächlich verschiedene Ringöffnungsreaktionen,<sup>[105]</sup> teilweise zusätzlich als S<sub>N</sub>2/S<sub>N</sub>2'-Reaktionen,<sup>[106]</sup> und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen.<sup>[107]</sup>

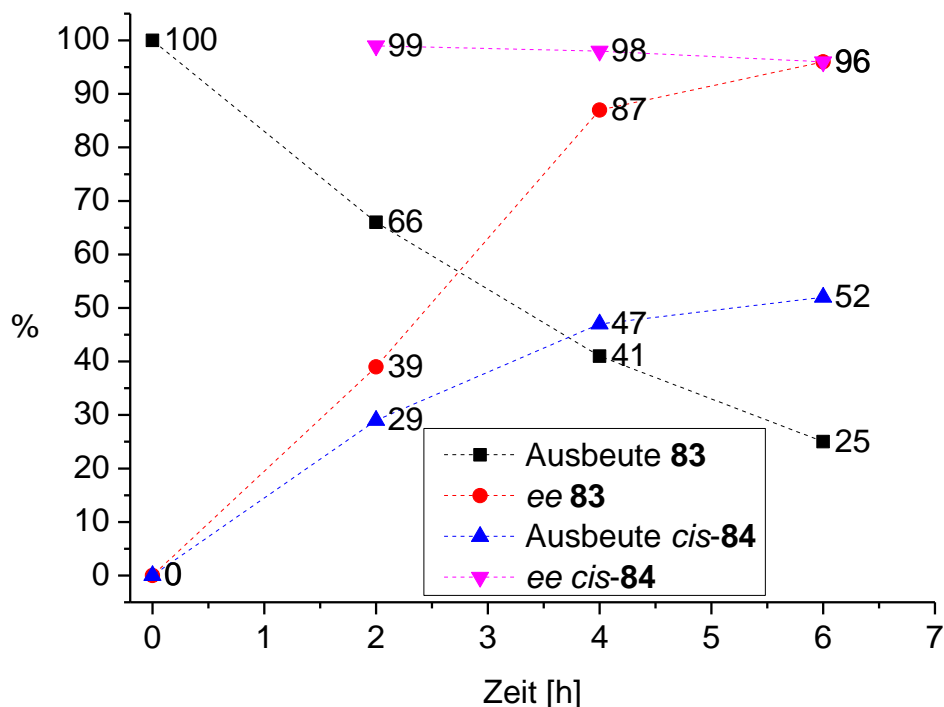
Um die reine Substratkontrolle zu bestimmen, wurde *rac*-**56** mit dem racemischen Katalysator zur Reaktion gebracht. Es wurde hierbei in sehr guter Ausbeute *cis*-**81** erhalten, während das Produkt der 1,4-Addition nur in Spuren entstand (Eintrag 4). Somit kann festgehalten werden, dass eine starke Substratkontrolle bezüglich des Eintritts der neuen Methylgruppe *trans* zum Substituenten an C-5 mit der gewohnt exzellenten Stereo- und 1,2-Selektivität der Rh/binap-katalysierten Addition von AlMe<sub>3</sub> kombiniert wird.

Die Durchführung der Reaktion mit 0.5 Äq. AlMe<sub>3</sub>, also den Bedingungen für eine klassische kinetische Racematspaltung, lieferte nach 4 h 46% des erwarteten *cis*-(*R,R*)-**81** mit 95% *ee* und 32% des Edukts (*S*)-**56** mit 97% *ee* (Eintrag 5 und Abbildung 5). Für **56** ergibt sich damit eine „Enantioselektivität“ *s* von 10 (Berechnung: Experimenteller Teil, Kapitel E.II.1). Nach einer Reaktionszeit von nur 2 h wurden bei 47% Umsatz bereits 40% *cis*-(*R,R*)-**81** mit 97% *ee* detektiert, was einem exzellenten *s*-Wert des Produkts von 183 entspricht. Der Enantiomerenüberschuss des Enons betrug zu diesem Zeitpunkt 66%.

Die Erniedrigung der Temperatur von 0 °C auf –10 °C ging wie zu erwarten mit einer deutlich verlängerten Reaktionsdauer einher und führte zu einer Verringerung der Selektivitäten bei **56** und **81** (Eintrag 6). Wurde statt freiem Trimethylaluminium das Addukt DABCO · 2 AlMe<sub>3</sub><sup>[108]</sup> eingesetzt, konnten die Ausbeuten noch etwas gesteigert werden. Der *ee* von **81** erhöhte sich dabei marginal, während der von **56** um vier Prozentpunkte verringert wurde. Durch die im Gegenzug erhöhte Ausbeute führte dies insgesamt für das Enon zu einer Steigerung von *s* auf 13 (Eintrag 7). Das sterisch anspruchsvollere Derivat **83** lieferte nach 6 h das *matched*-Produkt **84** in quantitativer Ausbeute mit 96% *ee*, allerdings fiel dabei nur die Hälfte des theoretisch verfügbaren (*S*)-**83** mit ebenfalls 96% *ee* an (Eintrag 8 und Abbildung 6). Letzteres entspricht einem *s*-Wert von 6. Isoliert werden konnten nach Säulenchromatographie 46% *cis*-(*R,R*)-**84**, bei Methyl-Substitution (**81**) war aufgrund der sehr ähnlichen *R<sub>f</sub>*-Werte von Edukt und Produkt keine chromatographische Aufreinigung möglich. In dieser Reaktion wurden nach 2 h 29% **84** mit 99% *ee* detektiert, was zu *s* = 331 führt. Nach 4 h liegen bereits 47% **84** in immer noch ausgezeichneten 98% *ee* vor.



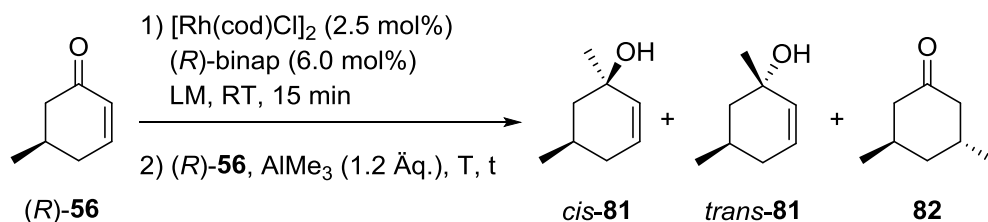
**Abbildung 5.** Zeitlicher Verlauf der kinetischen Racematspaltung von 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) gemäß Tabelle 3, Eintrag 5. Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



**Abbildung 6.** Zeitlicher Verlauf der kinetischen Racematspaltung von 5-Isopropylcyclohex-2-enon (**83**) gemäß Tabelle 3, Eintrag 8. Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

Die Enantioselektivitäten  $s$  bezüglich der 5-Alkylcyclohex-2-enone bewegen sich zwischen 6 und 13, womit sie sich – wenn auch teilweise knapp – noch unterhalb des Wertes von 15 befinden, der nach einer Faustregel das Minimum für synthetisch nutzbare kinetische Racematspaltungen vorgibt. Hiernach sind  $s$ -Werte zwischen 15 und 30 als moderat bis gut einzustufen und darüber hinausgehende als exzellent.<sup>[92]</sup> Die hier vorgestellte Methode der 1,2-Addition muss sich zur Gewinnung der enantiomerenreinen Enone mit Feringas bereits in Schema 17a vorgestellten kinetischen Racematspaltung mittels Kupfer-katalysierter 1,4-Addition messen lassen. In dieser werden für **56** und **83**  $s$ -Werte von >200 bzw. 94 erhalten, was sich auch dahingehend äußert, dass selbst mit stöchiometrischen Mengen des Zinkorganyls die Umsätze bei ca. 50% stagnieren. Somit läuft der Experimentator nicht Gefahr, durch zu lange Reaktionszeit das enantiomerenangereicherte Edukt zu verlieren. Demzufolge muss konstatiert werden, dass die hier vorgestellte 1,2-Addition zu diesem Zweck nicht mit der 1,4-Addition konkurrieren kann.

Betrachtet man allerdings die enantiomerenreinen tertiären Allylalkohole *cis*-**81** und *cis*-**84** als Zielprodukte aus der kinetischen Racematspaltung, so ergibt sich mit den Selektivitäten von 183 bzw. 331 ein ausgesprochen positives Ergebnis. Das einzige, jedoch präparativ erhebliche Manko war im Fall von **81** die Unmöglichkeit, dieses vom noch vorhandenen Edukt chromatographisch abzutrennen. Eine Verbesserung der Umsetzung zum gesättigten Keton **82** im *mismatched*-Fall – gleichbedeutend mit einer Perfektionierung der regiodivergenten RRM – durch Optimierung der Reaktionsbedingungen wäre eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen (Tabelle 4). Ausgehend von dem oben bereits aufgeführten Versuch (Eintrag 1, entspricht Tabelle 3, Eintrag 3) wurde die Temperatur zunächst auf 0 °C gesenkt, was jedoch nicht zu einer vermehrten Bildung von **82** führte (Eintrag 2). Die Verwendung eines größeren Überschusses Trimethylaluminium (3.0 Äq.) brachte nur eine marginale Verbesserung des Resultats (Eintrag 3). Darüber hinaus führte die Verwendung von Diethylether oder Dioxan anstelle von THF zu niedrigeren Ausbeuten (Einträge 4 und 5) und die von Toluol zu starker Zersetzung und deshalb nicht auswertbarer GC-Analytik (Eintrag 6).

**Tabelle 4.** Optimierungsversuche zur 1,4-Addition im *mismatched*-Fall.

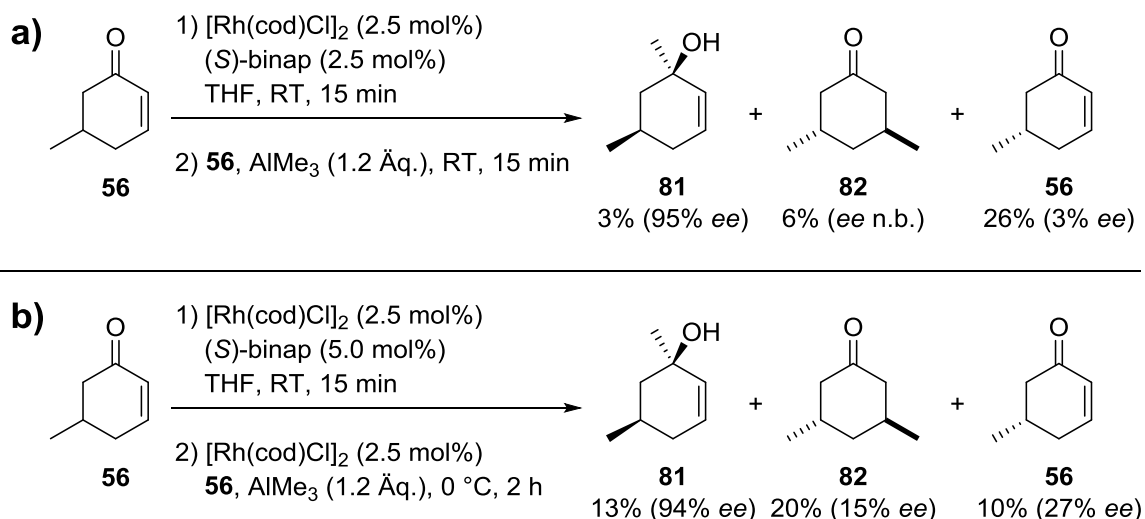
Eintrag	LM	T [°C]	t [h]	<i>cis</i> -81 [%]	<i>trans</i> -81 [%]	82 [%]
1	THF	RT	2	5	4	16
2	THF	0	20	7	4	16
3 <sup>[a]</sup>	THF	RT	2.5	7	5	19
4	Et <sub>2</sub> O	RT	1	4	6	8
5	Dioxan	RT	3	3	2	7
6	Toluol	RT	1	keine Auswertung wg. starker Zersetzung		

Ausbeute per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan. <sup>[a]</sup> Verwendung von 3.0 Äq. AlMe<sub>3</sub>.

Wie bereits einleitend beschrieben, katalysiert [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> die racemische 1,4-Addition von Trimethylaluminium an Cyclohex-2-enon (**26**). Hieraus folgte die Überlegung, das *mismatched*-Enantiomer der 1,2-Addition im Sinne einer parallelen kinetischen Racematspaltung (PKR) mit einem Gemisch aus Rhodium/binap- und Rhodium/cod-Komplex in **82** zu überführen. Dabei würde es sich jedoch nicht um eine klassische PKR handeln, da bei dieser zwei verschiedene chirale Spaltungsreagenzien (in diesem Fall Katalysatoren) einzusetzen wären.

Um sowohl cod- als auch binap-komplexierte Rhodium-Zentren vorliegen zu haben, wurde die Reaktion von **56** zuerst mit 2.5 mol% [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> und lediglich 2.5 mol% (*S*)-binap durchgeführt, also einem Rhodium/binap-Verhältnis von 2:1, statt dem üblichen 1:1.2-Verhältnis. Dies erzeugte bereits nach 15 min 74% Umsatz, allerdings bei Bildung von nur 3% *cis*-81 (95% *ee*) und 6% des Ketons **82** (Schema 23a). Die zumindest anteilige Existenz von [Rh<sub>2</sub>(binap)(cod)Cl<sub>2</sub>] scheint für die Reaktion in ihrer Gesamtheit also eher nachteilig zu sein. Einmal an Rhodium gebundenes binap sollte aufgrund seiner im Vergleich zu cod viel stärkeren Bindung nicht mehr von diesem verdrängt werden. Deshalb wurden die Bedingungen dahingehend variiert, dass zuerst 2.5 mol% [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> gebildet und dann weitere 2.5 mol% [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> zugegeben wurden, bevor die weiteren Edukte folgten. Trotz verdoppelter Katalysatorbeladung erwies sich

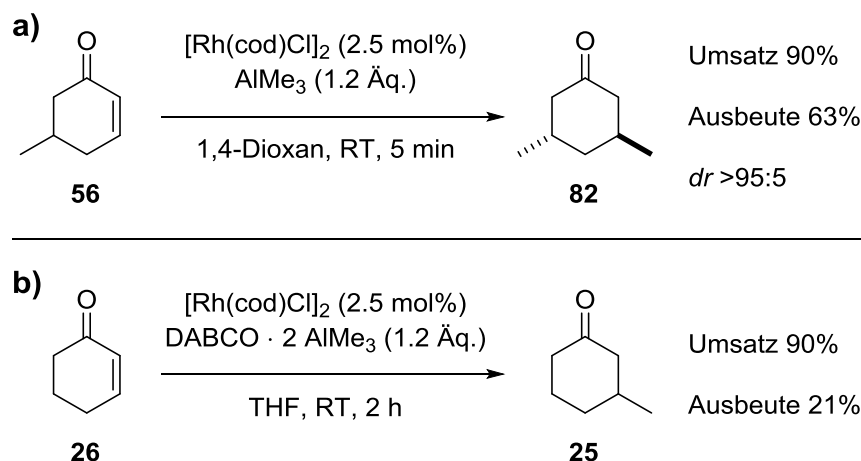
dieses Vorgehen aber als ebenfalls nicht effektiv (Schema 23b). Die  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -katalysierte 1,4-Addition ist offensichtlich im Vergleich zur  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ -katalysierten 1,2-Addition zu schnell, was die Ausbeute des Allylalkohols **81** verringert und gleichzeitig das Keton **82** in niedrigem *ee* erzeugt.



**Schema 23.** Parallele Umsetzungen von *rac*-**56** mit Rh-binap und Rh-cod-Spezies.

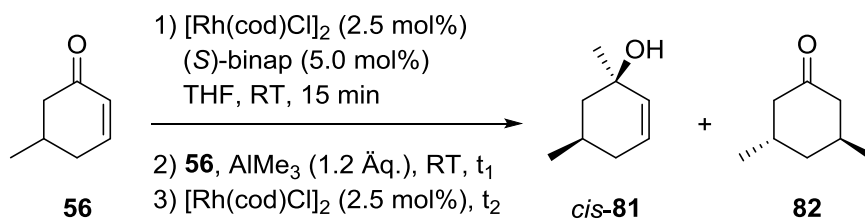
Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

Die Gesamtausbeute ließ darüber hinaus zu wünschen übrig, was auch teilweise der Tatsache geschuldet ist, dass die  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -katalysierte 1,4-Addition selbst am unsubstituierten Cyclohex-2-enon (**26**) in THF nur mit 59% Ausbeute beschrieben ist.<sup>[64]</sup> Zu Vergleichszwecken wurde die Addition an **56** in dem für diese Reaktion optimalen Lösungsmittel Dioxan durchgeführt: Per GC wurde nach bereits 5 min ein Umsatz von 90% festgestellt, die Ausbeute betrug dabei jedoch lediglich 63% (Schema 24a). Etwa ein Drittel des Enons geht also – vermutlich durch oligomerisierende Michael-Additionen – verloren. Bestätigt wurde hierbei nochmals die bislang unkommentiert gebliebene Beobachtung einer extrem hohen Diastereoselektivität der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Trimethylaluminium. Weder per GC noch per NMR konnte das *cis*-konfigurierte Isomer beobachtet werden. Die Möglichkeit der Substitution von freiem  $\text{AlMe}_3$  durch das DABCO-Addukt wurde verworfen, nachdem eine Testreaktion an Cyclohex-2-enon (**26**) nach 2 h bei Raumtemperatur nur 21% GC-Ausbeute lieferte (Schema 24b).



**Schema 24. a)** Rhodium/cod-katalysierte 1,4-Addition von Trimethylaluminium an 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**). **b)** Rhodium/cod-katalysierte 1,4-Addition von DABCO · 2  $AlMe_3$  an Cyclohex-2-enon (**26**). Umsatz und Ausbeute per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.

Aus dem Produktverhältnis der Reaktion von *rac*-**56** mit dem racemischen Katalysator (Tabelle 3, Eintrag 4) geht hervor, dass die Reaktionsgeschwindigkeit im *matched*-Fall deutlich höher als im *mismatched*-Fall sein sollte. Dies führte gemeinsam mit den Ergebnissen aus Schema 23 dazu, dass  $[Rh(cod)Cl]_2$  in den folgenden Experimenten erst nach einer gewissen Zeitverzögerung  $t_1$  zur Reaktion gegeben wurde. Zunächst sollte der (*S*)-konfigurierte  $[Rh(binap)Cl]_2$ -Katalysator (*R*)-**56** möglichst vollständig zu *cis*-(*R,R*)-**81** umsetzen, sodass verbliebenes (*S*)-**56** anschließend mit  $[Rh(cod)Cl]_2$  rasch unter 1,4-Addition reagieren kann (Tabelle 5). Aus dem niedrigen *ee* von *cis*-**81** und der geringen Ausbeute an **82** wurde geschlossen, dass ein Zeitversatz  $t_1$  von 15 min bereits zu lang war. (*S*)-**56** hatte bereits teilweise unspezifisch im Sinne des *mismatched*-Paares reagiert (Eintrag 1). 5 min erwiesen sich hingegen als zu kurz, was aus der geringen Ausbeute von *cis*-**81** hervorgeht. Zum Zeitpunkt der  $[Rh(cod)Cl]_2$ -Zugabe war noch eine große Menge (*R*)-**56** vorhanden, was darüber hinaus in einem nur geringen *ee* von **82** resultierte (Eintrag 2). Das Zusetzen von lediglich 0.5 mol%  $[Rh(cod)Cl]_2$  konnte diesen *ee* nur wenig steigern (Eintrag 3). Dementsprechend konnte nach  $t_1 = 10$  min und mit 2.5 mol% zusätzlichem  $[Rh(cod)Cl]_2$  das beste Ergebnis verzeichnet werden, d.h. beide Produkte fielen in vergleichsweise hohen Ausbeuten und vor allem mit >90% Enantiomerenüberschuss an (Eintrag 4). Ein Experiment bei 0 °C anstatt bei Raumtemperatur führte zu keiner Steigerung der Selektivität: Im Vergleich zu Eintrag 3 wurde ein immer noch akzeptables, wenngleich etwas schlechteres Resultat erhalten (Eintrag 5).

**Tabelle 5.** Sequenzielle regiodivergente RRM.

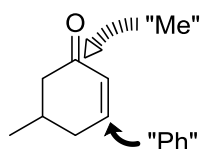
Eintrag	t <sub>1</sub> [min]	t <sub>2</sub> [min]	Ausbeute <i>cis</i> - <b>81</b> [%]	<i>ee cis</i> - <b>81</b> [%]	Ausbeute <b>82</b> [%]	<i>ee</i> <b>82</b> [%]
<b>1</b>	15	60	49	86	22	96
<b>2</b>	5	5	34	95	29	51
<b>3</b> <sup>[a]</sup>	5	10	45	87	13	61
<b>4</b>	10	20	49	92	26	91
<b>5</b> <sup>[b]</sup>	180	60	45	94	25	88

Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan. <sup>[a]</sup> 0.5 mol% [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> in Schritt 3). <sup>[b]</sup> Schritte 2) und 3) bei 0 °C durchgeführt.

Zusammenfassend konnte demonstriert werden, dass dieses bis dato nicht literaturbekannte Konzept der „sequentiellen regiodivergenten RRM“ (*ein* Reagenz, *zwei* verschiedene Katalysatoren) erfolgreich angewandt wurde, um die Gesamtausbeute der regiodivergenten RRM an **56** von 65% auf 75% und gleichzeitig den *ee* des Hauptprodukts *cis*-**81** von 76% auf >90% zu steigern (vgl. Tabelle 3, Eintrag 1 und Tabelle 5, Eintrag 4). Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass selbstverständlich die intrinsische Selektivität der beteiligten Reaktionen – wie bei jeder anderen Racematspaltung auch – maßgeblichen Einfluss auf das Gelingen der gesamten Umsetzung hat. Eine sorgfältige Optimierung der Zugabe des zweiten Katalysators war in diesem Beispiel zwingend erforderlich. Neben der konzeptionellen Neuheit der gezeigten Reaktionsführung bringt diese auch einen praktischen Nutzen mit sich: **82** kann im Gegensatz zu (*S*)-**56** chromatographisch vom Allylalkohol *cis*-**81** abgetrennt und letzteres somit rein isoliert werden (*vide supra*). Aus einem alternativ denkbaren zweistufigen Zugang zu enantiomerenreinem *cis*-**81** über 1.) kinetische Racematspaltung per Kupferkatalysierter 1,4-Addition von Dialkylzink<sup>[92]</sup> und 2.) 1,2-Addition von Methyllithium ist dieses nicht diastereomerenrein erhältlich, da der *dr* der Methyllithium-Addition an **56** im eigenen Versuch lediglich 2.4:1 (*cis/trans*) betrug.



Bemerkenswert an der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von Alanen bzw. der 1,4-Aryladdition nach Hayashi und Miyaura ist die Tatsache, dass die Seitenselektivität bzgl. des Enons invertiert ist. Unter Verwendung des (*S*)-Enantiomers von binap kommt es zur Einführung der Methylgruppe von der *si*-Seite der Carbonylgruppe. Formal geschieht die Übertragung der Phenylgruppe auf das Olefin ebenfalls auf der *si*-Seite, dabei handelt es sich aufgrund anderer CIP-Prioritäten aber um die gegenüberliegende Ringseite (Abbildung 7).



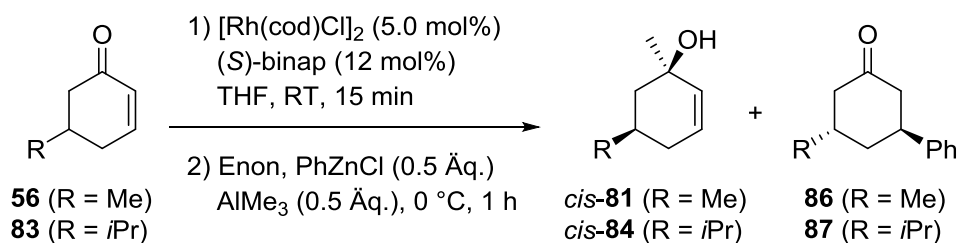
**Abbildung 7.** Seitenselektivität der 1,2- bzw. 1,4-Addition mit (*S*)-binap.

Da die 1,4-Addition von Arylzink-Reagentien<sup>[109]</sup> wie auch die 1,2-Addition von  $\text{AlMe}_3$  unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen verlaufen, wurde ein weiteres neuartiges Experiment entworfen: eine parallele kinetische Racematspaltung unter Verwendung *zweier* metallorganischer Reagenzien, aber nur *eines* Katalysators. Bei Nutzung von (*S*)-binap als chiraalem Liganden sollte (*R*)-**56** im Sinne des oben gezeigten *matched*-Paares in der 1,2-Addition von  $\text{AlMe}_3$  reagieren. Die Bildung von *trans*-(3*S*,5*S*)-**86** durch 1,4-Addition von  $\text{PhZnCl}^\ddagger$  an (*S*)-**56** sollte wiederum das *matched*-Paar sein, sofern eine hinreichend starke *trans*-dirigierende Substratkontrolle gegeben ist. In der Tat war es möglich, beide Reaktionen nebeneinander ablaufen zu lassen (Tabelle 6). Nach einer Stunde wurden per GC bei einem Umsatz von 81% sowohl für (*R,R*)-**81** als auch für **86** Ausbeuten von 33% bestimmt, wobei das *trans/cis*-Verhältnis des letzteren 4:1 betrug. Die Enantiomerenüberschüsse beliefen sich auf 95% für (*R,R*)-**81**, und jeweils 99% für beide Diastereomere von **86** (Eintrag 1). Der größere sterische Einfluss der Isopropylgruppe in **83** führte zu einer geringfügigen Steigerung des *dr* im Produkt der 1,4-Addition **87** auf 5:1, wirkte sich jedoch erwartungsgemäß auch stärker auf die Reaktivität in der 1,2-Addition aus (vgl. Tabelle 1, Eintrag 3 mit Tabelle 2, Eintrag 3; außerdem Tabelle 3,

<sup>‡</sup> Wegen der Darstellung der Arylzinkhalogenide aus  $\text{ZnCl}_2$  und  $\text{ArLi}$  ist in deren eingesetzten Lösungen stets ein Äquivalent  $\text{LiCl}$  zugegen. Darüber hinaus wurde  $\text{ArLi}$  (mit Ausnahme von kommerziellem  $\text{PhLi}$ ) aus  $\text{ArBr}$  und zwei Äquivalenten  $t\text{BuLi}$  synthetisiert und enthält ergo ein Äquivalent  $\text{LiBr}$ . Auf die deshalb korrekte vollständige Schreibweise der Reagenzien als  $\text{ArZnCl}\cdot\text{LiCl}(\cdot\text{LiBr})$  wurde jedoch aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Einträge 5 und 8). Dies spiegelte sich im Verhältnis des Allylalkohols **84** zum Keton **87** wider (Tabelle 6, Eintrag 2).<sup>§</sup>

**Tabelle 6.** Parallele kinetische Racematspaltung mit AlMe<sub>3</sub> und PhZnCl.



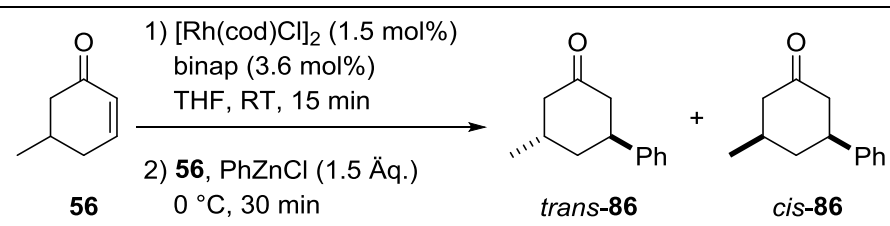
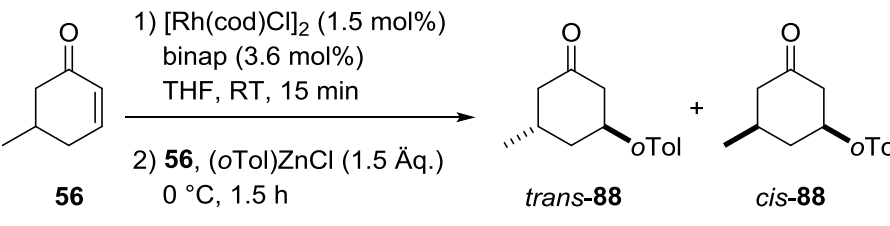
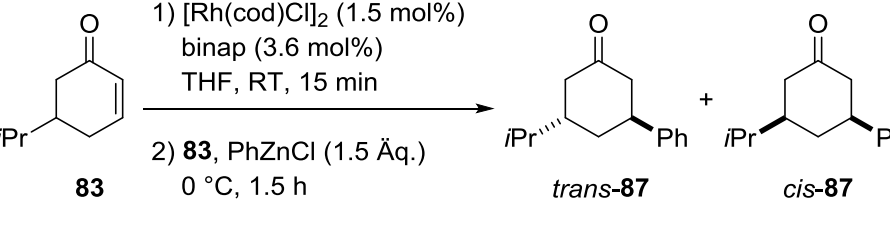
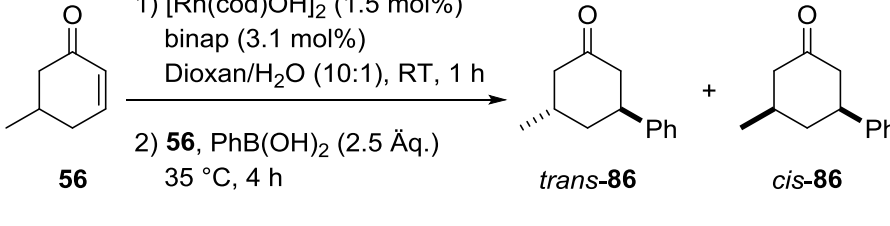
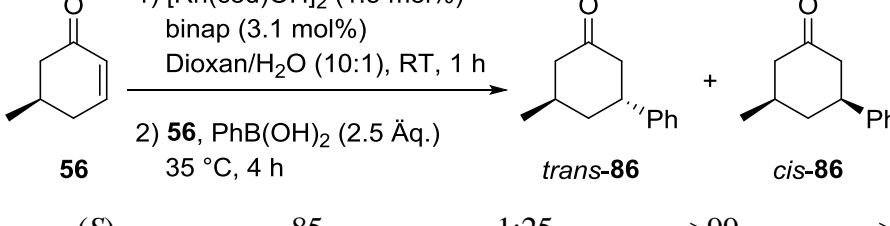
Eintrag	R	Ausbeute <i>cis</i> - <b>81/84</b>	<i>ee cis</i> - <b>81/84</b>	Ausbeute <b>86/87</b> , <i>dr</i>	<i>ee trans/cis</i> - <b>86/87</b>
<b>1</b> <sup>[a]</sup>	Me ( <b>56</b> )	33%	95%	33%, 4:1	99% / 99%
<b>2</b>	<i>i</i> Pr ( <b>83</b> )	27%	>99%	48%, 5:1	98% / >99%

Alle Ausbeuten sowie *ee* von **81** und **84** per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan. *dr* bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Rohprodukte. *ee* von **86** und **87** bestimmt per HPLC. <sup>[a]</sup> Zusätzlich 19% (*S*)-**56** mit 96% *ee*.

Um den Einfluss der Substratkontrolle der 1,4-Addition quantifizieren zu können, wurde die Kombination verschiedener Arylzinkchloride mit den beiden 5-Alkylcyclohex-2-enon-Derivaten **56** und **83** analysiert (Tabelle 7). Die Reaktion von PhZnCl und **56** mit enantiomerenreinem Katalysator lieferte lediglich ein 1:1-Gemisch der beiden Diastereomere **86**, jeweils mit ausgezeichnetem *ee* (Eintrag 1). Mit racemischem binap wurde eine leichte Substratkontrolle beobachtet, sodass *trans*-**86** im Verhältnis 7:1 bevorzugt gebildet wurde (Eintrag 2). Bei Verwendung von (*o*Tol)ZnCl als sterisch anspruchsvollerem Nukleophil konnten diese Relationen leicht gesteigert werden (Einträge 3 und 4), ebenso mit **83** als sterisch anspruchsvollerem Elektrophil (Einträge 5 und 6). Mit Phenylboronsäure verlief die Addition am unselektivsten mit einem *trans/cis*-Verhältnis von lediglich 4:1 unter Substratkontrolle (Einträge 7 und 8).

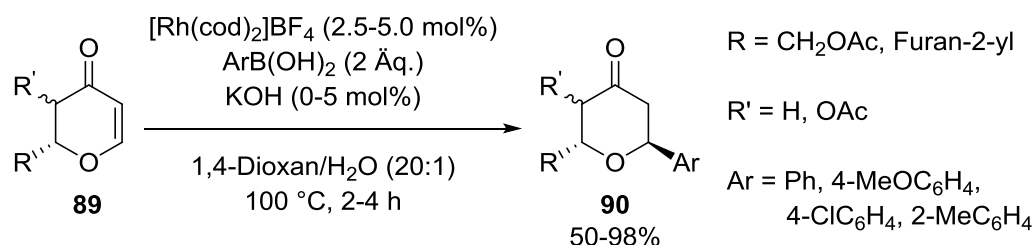
<sup>§</sup> Mechanistische Anmerkung: Laut Siewert verläuft der Mechanismus der 1,2-Addition von Alanen analog zur Hayashi-Miyaura-Reaktion über eine Transmetallierung des Organyls auf Rhodium. Die 1,2-Addition läuft dann ab, wenn das Enon durch die Koordination des Alans aktiviert wird.<sup>[56a]</sup> Diese Hypothese steht jedoch im Widerspruch zu der hiesigen Beobachtung, dass trotz der gleichzeitigen Anwesenheit von AlMe<sub>3</sub> als Lewis-Säure und einer Rh-Ph-Spezies in den Reaktionen von Tabelle 6 keine 1,2-Phenyladdition stattgefunden hat.

**Tabelle 7.** 1,4-Additionen von ArZnCl und PhB(OH)<sub>2</sub> an **56** und **83**.

Eintrag	binap	Ausbeute [%]	<i>trans</i> / <i>cis</i>	<i>ee trans</i> [%]	<i>ee cis</i> [%]
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div>					
<b>1</b>	( <i>S</i> )	87	1:1	96	>99
<b>2</b>	<i>rac</i>	79	7:1	-	-
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div>					
<b>3</b>	( <i>S</i> )	74	1.2:1	94	>99
<b>4</b>	<i>rac</i>	73	12:1	-	-
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div>					
<b>5</b>	( <i>R</i> )	79	1.1:1	97	>99
<b>6</b>	<i>rac</i>	79	8:1	-	-
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div>					
<b>7</b>	( <i>R</i> )	82	1:1	97	>99
<b>8</b>	<i>rac</i>	84	4:1	-	-
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div>					
<b>9</b>	( <i>S</i> )	85	1:25	>99	>99

Isolierte Ausbeute. *dr* per <sup>1</sup>H-NMR des Rohprodukts, *ee* per HPLC bestimmt.

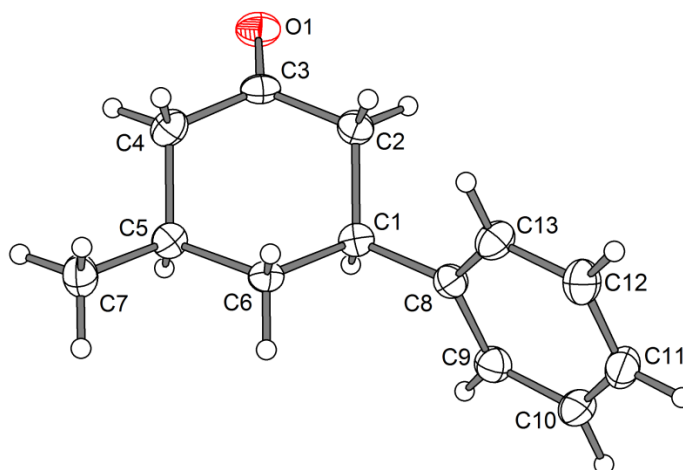
Es kann demnach resümiert werden, dass die Hayashi-Miyaura-Reaktion mit Rhodium/binap-Komplexen im Falle der Addition an in Position 5 substituierte Cyclohex-2-enon-Derivate eine sehr hohe Katalysatorkontrolle ausübt, die die vorhandene Substratkontrolle fast gänzlich übersteuert. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit denen von Tomioka et al. an 5-Trimethylsilylcyclohex-2-enon, wenngleich er in den meisten Fällen etwas höhere *trans*-Selektivitäten beschreibt.<sup>[95-96]</sup> Obwohl ebendiese *trans*-Selektivität bekanntermaßen ein Merkmal der Kupfer-katalysierten konjugierten Additionen ist,<sup>[92,94]</sup> kann weder das katalytisch aktive Übergangsmetall allein noch die Übertragung eines aromatischen Rests die Ursache für deren Ausbleiben in den hier beschriebenen Umsetzungen sein: Die 1,4-Addition von Trimethylaluminium mit  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  liefert ausschließlich *trans*-**82** (vgl. Tabelle 5) und die entsprechende Addition von Arylboronsäuren an in Position 5 substituierte heterocyclische Enone **89** mit  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  wird als vollständig diastereoselektiv beschrieben (Schema 25).<sup>[110]</sup> Auch für die Phenyladdition mit verschiedenen *higher order*-Cupraten beschrieben Lipshutz et al. *trans*-Selektivitäten von  $\geq 98:2$ .<sup>[111]</sup> Somit scheint es sich bei den hier erarbeiteten Ergebnissen um eine Besonderheit der Kombination aus Rhodium und binap zu handeln.



**Schema 25.** *Trans*-selektive konjugierte Aryladdition mittels  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ .<sup>[110]</sup>

Während sich die nur schwach ausgeprägte Substratkontrolle also nachteilig auf die in Tabelle 6 dargestellte parallele kinetische Racematspaltung auswirkt, eröffnet sie gleichzeitig einen bisher fehlenden Zugang zu enantiomerenreinen *cis*-3,5-disubstituierten Cyclohexanon-Derivaten. Katalysiert durch den in situ generierten (*S*)-konfigurierten  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ -Komplex konnte *cis*-(3*R*,5*S*)-**86** mittels Addition von  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  an (*R*)-**56** selektiv und in hoher Ausbeute erhalten werden (Tabelle 7, Eintrag 9). Durch Röntgenstrukturanalyse konnten des Weiteren die absolute und damit auch relative Konfiguration des Produkts bewiesen werden (Abbildung 8). Vergleiche der HPLC-Retentionszeiten mit denen der zuvor durchgeführten Experimente ermöglichten somit

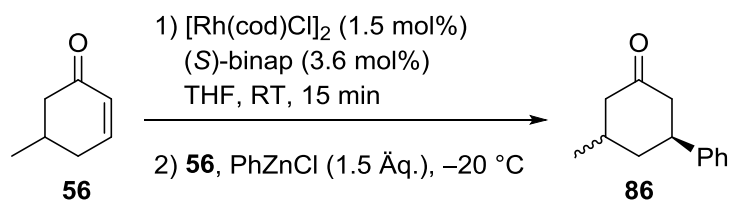
die korrekte Zuordnung der anderen Isomere von **86**. Bei dieser Reaktion handelt es sich um die erste *cis*-selektive 1,4-Addition an ein 5-substituiertes Cyclohex-2-enon-Derivat, bei der die Seitendifferenzierung nicht über Präkoordination an ein Heteroatom des Substituenten erfolgt (vgl. Schema 15, Seite 22).



**Abbildung 8.** ORTEP-Zeichnung von *cis*-(3*R*,5*S*)-**86**. Details siehe Kapitel G.II.

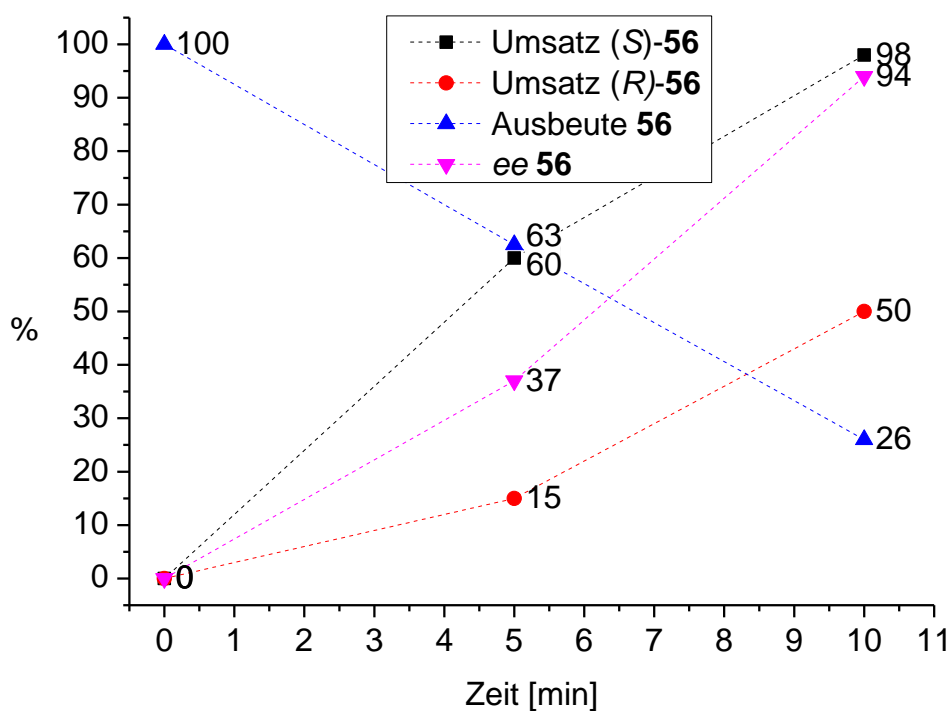
Die zeitlichen Verläufe der Reaktionen entsprechend der Einträge 1, 3 und 7 aus Tabelle 7 wurden darüber hinaus gaschromatographisch an einer chiralen stationären Phase verfolgt. Aus den hierbei gewonnenen Daten konnten die jeweiligen *s*-Faktoren berechnet werden, um einen detaillierteren Aufschluss über die Effizienz der entsprechenden kinetischen Racematspaltungen zu liefern und deren Vergleich zu ermöglichen.<sup>[86]</sup>

Wie sich herausstellte, war die Umsetzung von **56** mit Phenylzinkchlorid bei 0 °C schon nach 2 min beendet. Um verwertbare Daten zu erhalten, wurde die Reaktion deshalb bei –20 °C wiederholt (Tabelle 8 und Abbildung 9). Aufgrund des immer noch schnellen Umsatzes konnten lediglich zwei Datenpunkte für die Berechnung der *s*-Faktoren herangezogen werden (Einträge 1 und 2); mit *s* = 5.8 und 6.1 deckten sich diese in etwa. Bei den Messwerten nach 15 und 30 min war nur noch (*R*)-**56** vorhanden, weshalb es sich hier formal nicht mehr um eine Racematspaltung handelte. Nach 60 min war schließlich auch (*R*)-**56** quantitativ umgesetzt. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Rückgewinnung von 26% des Enons **56** mit sehr guten 94% *ee* bei Beendigung der Reaktion nach 10 min möglich ist.

**Tabelle 8.** Zeit- und enantiomerenauflöster Verlauf der PhZnCl-Addition.

Eintrag	t [min]	Umsatz (S)- <b>56</b> [%]	Umsatz (R)- <b>56</b> [%]	Gesamtumsatz C [%]	ee <b>56</b> [%]	<i>s</i>
1	5	60	15	38	37	5.8
2	10	98	50	74	94	6.1

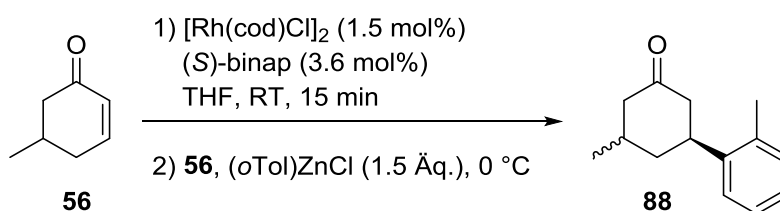
Umsatz und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

**Abbildung 9.** Zeit- und enantiomerenauflöster Reaktionsverlauf der PhZnCl-Addition.

Umsatz und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

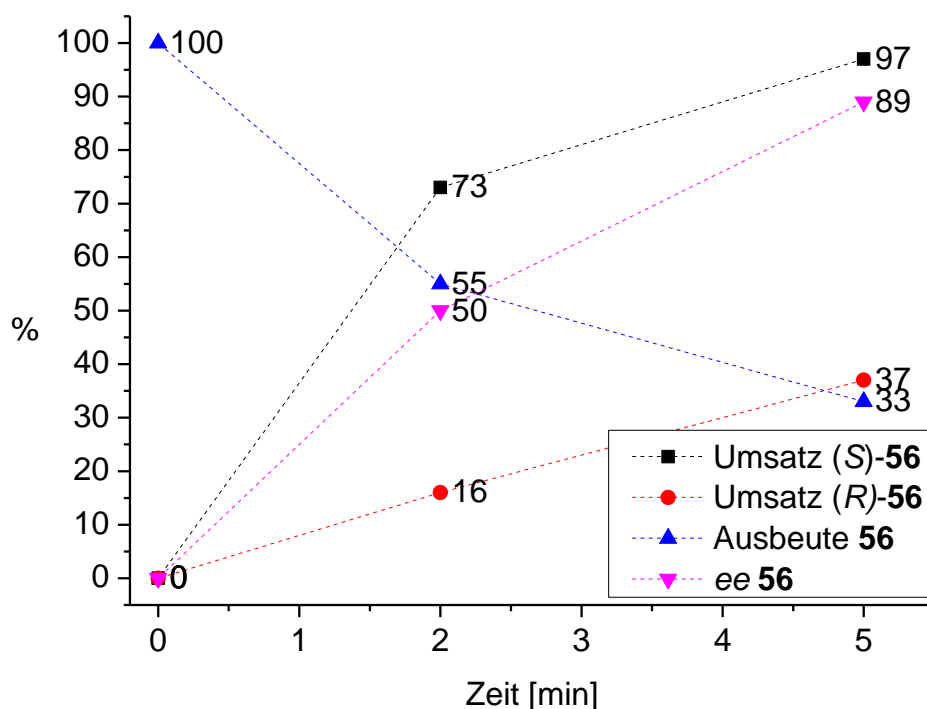
Mit (*o*Tol)ZnCl war es möglich, durch rasche Probenentnahme auch bei 0 °C zwei Datensätze zu erlangen. Erwartungsgemäß lag der *s*-Faktor mit 6.7 bis 7.0 aufgrund stärkerer sterischer Wechselwirkungen etwas über dem von PhZnCl. Durch Hydrolyse des Reaktionsgemischs nach 5 min ist es unter diesen Bedingungen möglich, 33% an 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) mit hohen 89% *ee* zu erhalten. (Tabelle 9 und Abbildung 10).

**Tabelle 9.** Zeit- und enantiomerenaufgelöster Verlauf der (*o*Tol)ZnCl-Addition.



Eintrag	t [min]	Umsatz ( <i>S</i> )- <b>56</b> [%]	Umsatz ( <i>R</i> )- <b>56</b> [%]	Gesamtumsatz <i>C</i> [%]	<i>ee</i> <b>56</b> [%]	<i>s</i>
<b>1</b>	2	73	16	45	50	6.7
<b>2</b>	5	97	37	67	89	7.0

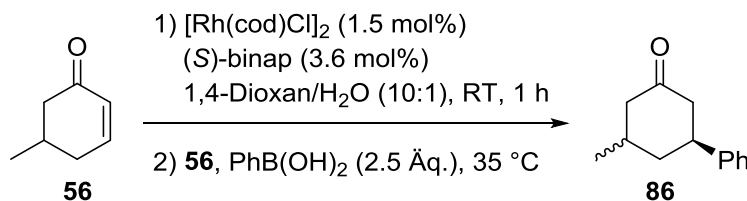
Umsatz und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



**Abbildung 10.** Zeit- und enantiomerenaufgelöster Reaktionsverlauf der (*o*Tol)ZnCl-Addition. Umsatz und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

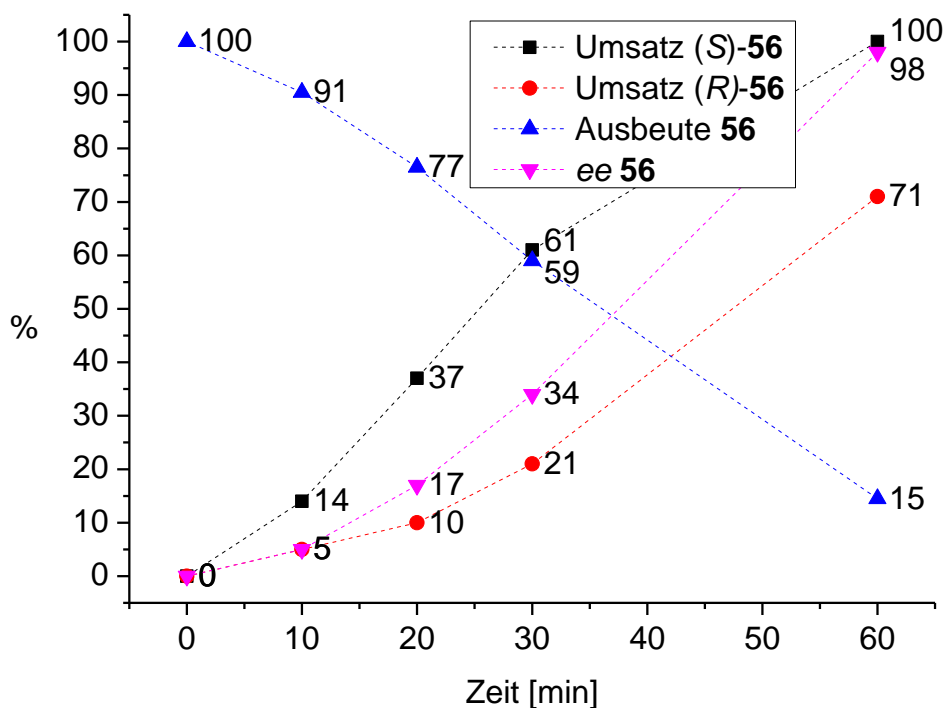
Die Addition von  $\text{PhB(OH)}_2$  an **56** wiederum verlief deutlich langsamer und war damit besser zu verfolgen. Wie sich laut Tabelle 7, Eintrag 8 bereits andeutete, fanden sich bei dieser Reaktion die niedrigsten  $s$ -Faktoren; sie bewegten sich zwischen 1.3 und 1.5 (Tabelle 10 und Abbildung 11). Um das Enon **56** mit  $>90\%$   $ee$  zu erhalten, müssten demnach Ausbeuten von  $<20\%$  in Kauf genommen werden.

**Tabelle 10.** Zeit- und enantiomerenauflöster Verlauf der  $\text{PhB(OH)}_2$ -Addition.



Eintrag	t [min]	Umsatz (S)- <b>56</b> [%]	Umsatz (R)- <b>56</b> [%]	Gesamtumsatz C [%]	$ee$ <b>56</b> [%]	$s$
1	10	14	5	10	5	1.4
2	20	37	10	24	17	1.4
3	30	61	21	41	34	1.3
4	60	100	71	86	98	1.5

Umsatz und  $ee$  per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



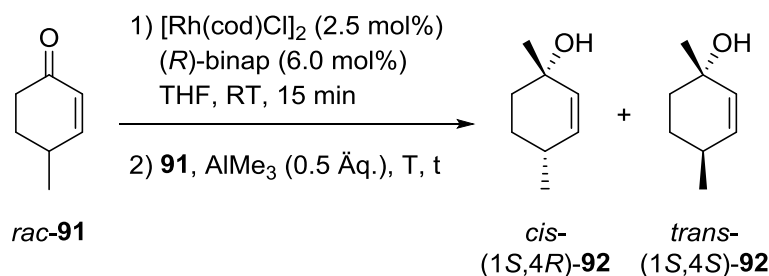
**Abbildung 11.** Zeit- und enantiomerenauflöster Reaktionsverlauf der  $\text{PhB(OH)}_2$ -Addition. Umsatz und  $ee$  per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



Alle drei Experimente zeigten somit, dass die Hayashi-Miyaura-Reaktion weder mit Phenylboronsäure noch mit Arylzinkchloriden eine geeignete Methode zur kinetischen Racematspaltung von 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) ist. Mit den ermittelten Enantioselektivitäten  $s$  zwischen 1.3 und 7.0 liegt dieser Reaktionstyp deutlich unter dem Schwellenwert von 15 für synthetisch nutzbare Transformationen.<sup>[92]</sup> Was jedoch beim direkten Vergleich zwischen den Reaktionen mit Phenylboronsäure bzw. Phenylzinkchlorid offenbart wurde, ist ein deutlich messbarer Unterschied ihrer  $s$ -Werte. Durch die schwach ausgeprägte Substratkontrolle von **56** spiegelt diese Differenz direkt das Ausmaß der Stereoinduktion der Katalysator-Reagens-Kombination wieder. Sie tritt zutage, obwohl beide Methoden am unsubstituierten Cyclohex-2-enon (**26**) exzellente Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse liefern. Somit könnten die experimentell einfach zu bestimmenden  $s$ -Werte künftig als Benchmark und Legitimation für weitere Hayashi-Miyaura-Varianten, z.B. mit anderen Liganden oder weiteren Nukleophilen, herangezogen werden.

#### *1.4. Additionen an 4-Alkylcyclohex-2-enone*

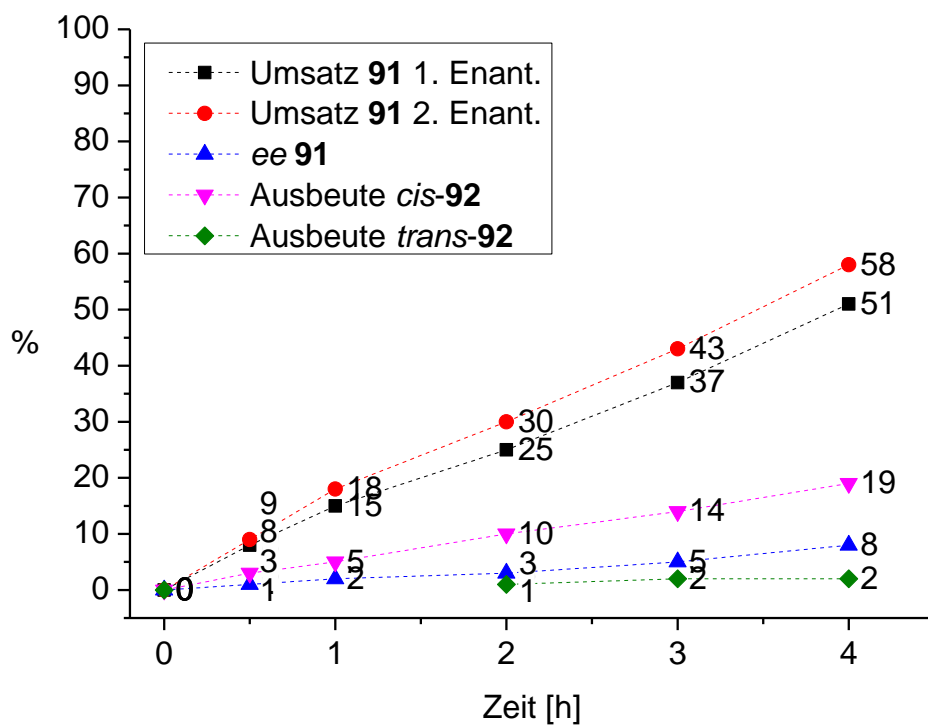
Die Rhodium-katalysierte 1,2-Addition an 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**) unter den Bedingungen einer kinetischen Racematspaltung mit 0.5 Äq. Trimethylaluminium wurde bei 0 °C und bei 10 °C durchgeführt. In beiden Fällen wurde nach 4 h etwas mehr als 50% Umsatz detektiert. Allerdings belief sich der Enantiomerenüberschuss des verbliebenen **91** auf lediglich 8% respektive 10% (Tabelle 11, Einträge 1 und 2). Auf die Bestimmung der  $s$ -Werte wurde daher verzichtet. Die Selektivität bezüglich der 1,2-Addition war ebenfalls unbefriedigend; mit DABCO · 2 AlMe<sub>3</sub> kam es sogar zum praktisch vollständigen Umsatz, allerdings bei nur 15% Ausbeute an *cis*-**92** (Eintrag 3).

**Tabelle 11.** 1,2-Additionen an 4-Methylcyclohex-2-enon

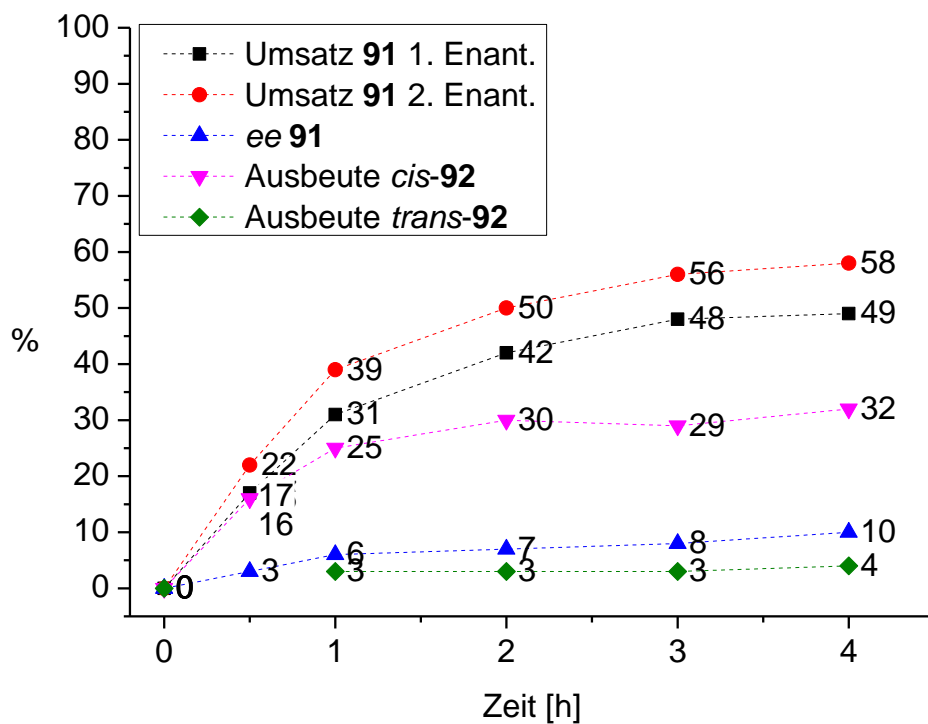
Eintrag	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	<i>ee</i> <b>91</b> [%]	Ausbeute <i>cis</i> - <b>92</b> [%]	Ausbeute <i>trans</i> - <b>92</b> [%]
<b>1</b>	0	4	55	8	19	2
<b>2</b>	10	4	54	10	32	4
<b>3</b> <sup>[a]</sup>	RT	0.5	97	n.b.	15	Spur

Umsatz, Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan, jedoch aufgrund von evtl. überlagerten Zersetzungsprodukten mit einem kleinen Fehler behaftet. <sup>[a]</sup> 0.5 Äq. DABCO · 2  $\text{AlMe}_3$  wurden verwendet.

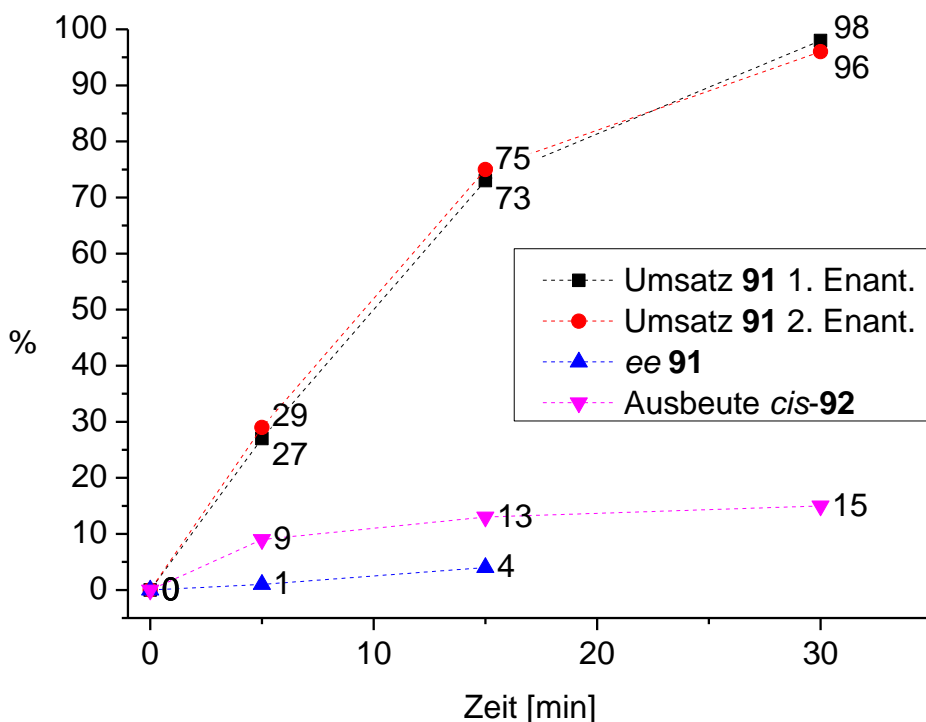
Die annähernd gleiche Geschwindigkeit, mit der sich beide Enantiomere von **91** umsetzten (vgl. Abbildungen 12-14), steht hier in klarem Kontrast zur Reaktion von 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**). Bei **91** handelt es sich daher im Grundsatz um eine klassische parallele kinetische Racematspaltung, jedoch mit der Auffälligkeit, dass eines der Enantiomere in der Reaktionsmischung fast komplett zersetzt wird. Dieselbe Beobachtung, wenngleich weniger stark ausgeprägt, wurde bereits in der eigenen Diplomarbeit in der Umsetzung von 4-Isopropylcyclohex-2-enon (**50**) gemacht.<sup>[70]</sup> Es kann spekuliert werden, dass die bei **56** eingeschlagene 1,4-Addition bei den hier gegebenen 4-substituierten Verbindungen sterisch gehindert ist und somit nicht ablaufen kann. Die Zersetzung machte sich in den Gaschromatogrammen der Reaktionen durch eine Vielzahl kleiner Signale bemerkbar, welche die Auswertung erschwerten. So wurde für das schneller abreagierende Enantiomer von **91** bei Eintrag 2 nach 4 h ein Umsatz von 29% (58% bzgl. des einzelnen Enantiomers) bestimmt, während das Hauptprodukt (1*S*,4*R*)-**92** eine Ausbeute von 32% aufwies. Aufgrund von Signalüberlagerungen wurden hier ein geringfügig zu niedriger Umsatz und/oder eine zu hohe Ausbeute berechnet. Ebenso war es aus diesem Grund nicht möglich, die Enantiomerenüberschüsse der Additionsprodukte aus den Reaktionsgemischen zu bestimmen.



**Abbildung 12.** Zeitlicher Verlauf der kinetischen Racematspaltung von 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**) bei 0 °C gemäß Tabelle 11, Eintrag 1. Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

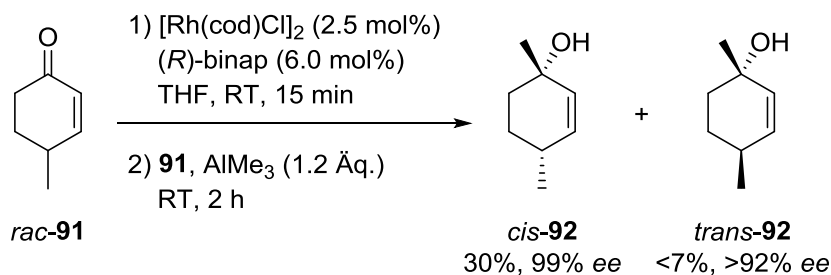


**Abbildung 13.** Zeitlicher Verlauf der kinetischen Racematspaltung von 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**) bei 10 °C gemäß Tabelle 11, Eintrag 2. Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



**Abbildung 14.** Zeitlicher Verlauf der kinetischen Racematspaltung von 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**) bei Raumtemperatur mit DABCO · 2 AlMe<sub>3</sub> gemäß Tabelle 11, Eintrag 3. Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

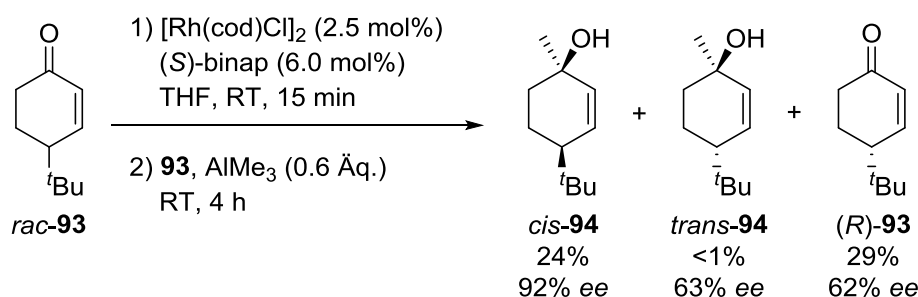
Bei Durchführung der Reaktion mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium konnten beide Diastereomere nach Aufreinigung durch MPLC isoliert werden. *cis*-**92** fiel in moderaten 30% Ausbeute, dafür mit perfekten 99% *ee* an; die geringe Menge von *trans*-**92** (mit einem *ee* >92%; keine vollständige Basislinientrennung) erlaubte allerdings keine komplette Abtrennung vom Lösungsmittel.



**Schema 26.** 1,2-Addition von Trimethylaluminium an 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**).  
Isolierte Ausbeute, *ee* per GC bestimmt.

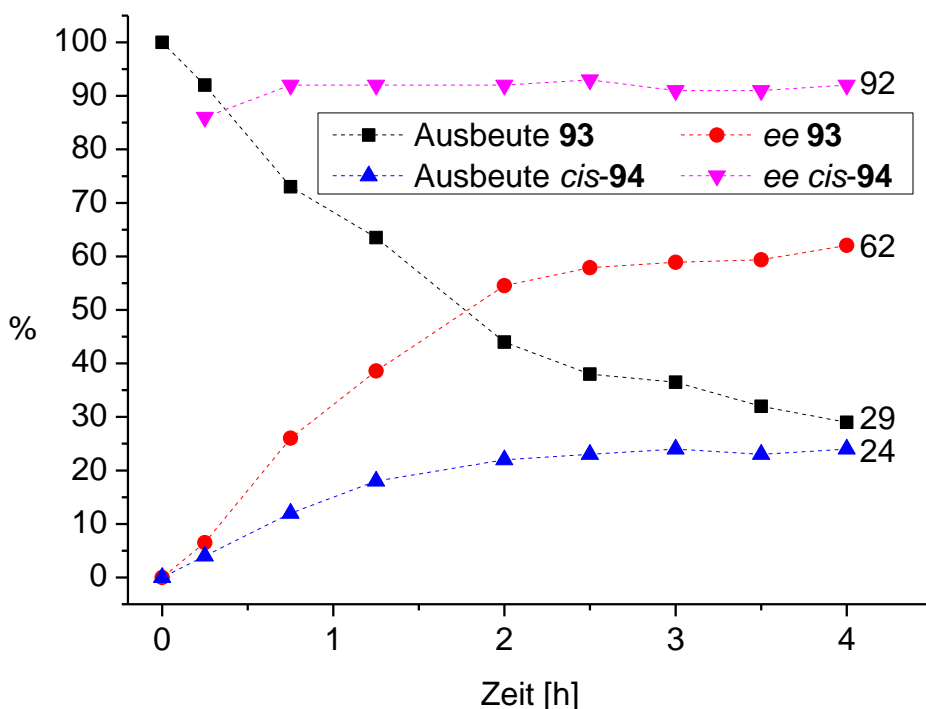
Im direkten Vergleich mit der Umsetzung von 4-Isopropylcyclohex-2-enon (**50**, vgl. Schema 16), bei der es möglich war, das Edukt zumindest in geringem Umfang mit einem hohen Enantiomenüberschuss von 85% zu erhalten, ist die Substitution mit lediglich einer Methylgruppe offensichtlich unzureichend für eine kinetische Racematspaltung per Rhodium-katalysierter 1,2-Addition. Dieses Ergebnis überrascht jedoch nicht, sondern deckt sich mit der Vorhersage aus der Umsetzung von 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**, vgl. Tabelle 1).

Um zu analysieren, ob sich ausgehend von der Methyl- und Isopropyl-Substitution ein positiver Trend mit steigendem sterischen Einfluss des Substituenten manifestieren ließe, wurde 4-*tert*-Butylcyclohex-2-enon (**93**) einer kinetischen Racematspaltung unterzogen. Wie bereits beim Isopropyl-Derivat **50** konnte im Verlauf der Reaktion die deutliche Anreicherung eines Enantiomers des Edukts festgestellt werden. Der maximale Enantiomenüberschuss von **93** betrug hierbei 62% bei einer Ausbeute von 29% ( $s = 3$ ), während als Hauptprodukt der tertiäre Allylalkohol *cis*-**94** in 24% mit guten 92% *ee* gebildet wurde. Auffällig an diesem Substrat war dabei das erneut hohe Maß an Zersetzung des *mismatched*-Enons, sowie der für ein Produkt dieses Reaktionstyps untypisch niedrige Enantiomenüberschuss von 63% für *trans*-**94** (Schema 27 und Abbildung 15).



**Schema 27.** Kinetische Racematspaltung von 4-*tert*-Butylcyclohex-2-enon (**93**).

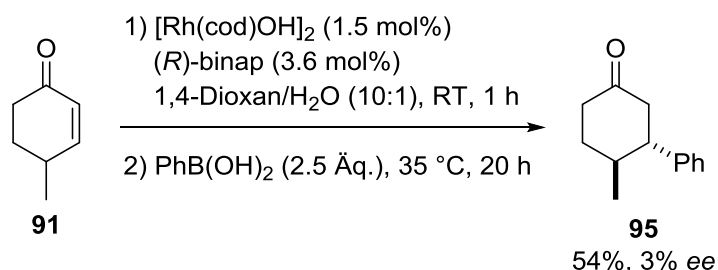
Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



**Abbildung 15.** Zeitlicher Verlauf der kinetischen Racematspaltung von 4-*tert*-Butylcyclohex-2-enon (**93**). Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

Somit ist die Rhodium/binap-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium nicht die Methode der Wahl, um durch Racematspaltung enantiomerenangereicherte 4-Alkylcyclohex-2-enone in guten Ausbeuten zu erhalten. Zwar wurden von Feringa et al. für die 1,4-Addition von Dialkylzink an **91** unter Kupfer-Katalyse ebenfalls maximal 85% *ee* berichtet, die Ausbeuten bezüglich des Enons sind mit >40% aber zumindest präparativ nutzbar ( $s \leq 27$ ).<sup>[92]</sup> Um jedoch ausgehend von den racemischen Enonen die tertiären, *cis*-konfigurierten Allylalkohole zu bilden, ist die Rhodium-katalysierte 1,2-Addition ausgesprochen gut geeignet. Sie liefert, bezogen auf das gewünschte Enantiomer des Enons, den entsprechenden Alkohol in moderaten Ausbeuten mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen. Diese *cis*-Selektivität ist darüber hinaus komplementär zur Addition von Methyllithium, für die an **91** bzw. **50** *trans/cis*-Verhältnisse von 1.5:1 bzw. 1.9:1<sup>[70]</sup> erhalten wurden. Somit lassen sich auf diese Weise selektiv einzigartige Stereoisomere synthetisieren. Interessanterweise tritt die hier beobachtete Diskrepanz der Stereoselektivitäten zwischen Rhodium/Trimethylaluminium und Methyllithium nur bei den in Position 4, nicht jedoch bei den in Position 5 substituierten Cyclohex-2-enon-Derivaten auf.

Für die konjugierte Addition von Phenylboronsäure an 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**) wurde aufgrund des Vorversuchs mit 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**, vgl. Tabelle 2) ein hohes Maß an Substratkontrolle erwartet. Dies bestätigte sich deutlich, denn es wurde einzig das *trans*-Diastereomer in 54% Ausbeute sowie lediglich 3% *ee* isoliert (Schema 28). Dass eine kinetische Racematspaltung zur Isolierung von **91** mit dieser Methode sehr gut möglich sein sollte, zeigte die gaschromatographische Analyse einer nach 2.5 h entnommenen Probe: Bei 58% Umsatz wies das verbliebene Edukt einen Enantiomerenüberschuss von 99% auf ( $s = 31$ ), während für das Produkt **95** 78% *ee* bestimmt wurden.



**Schema 28.** 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**).

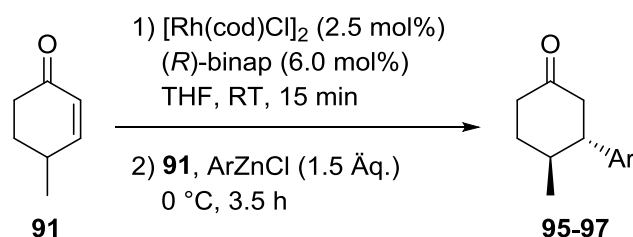
Isolierte Ausbeute, *ee* per GC bestimmt.

Aus unbekanntem Grund konnte dieses Experiment allerdings nicht reproduziert werden. Bei allen weiteren Versuchen kam es innerhalb weniger Minuten nach Zugabe von **91** zum in situ generierten  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OH}]_2$ -Komplex zu einer Farbänderung, die auf die Zersetzung des Katalysators schließen ließ. In der Folge kam es mit Phenylboronsäure zu keinem Umsatz des Enons. Mit denselben Reagenzien konnten in einem Kontrollexperiment an 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) die vorangegangenen Ergebnisse jedoch reproduziert werden. Dennoch konnte **91** weder nach säulenchromatographischer Reinigung noch nach erneuter Synthese ein weiteres Mal erfolgreich mit  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OH}]_2$  und Phenylboronsäure umgesetzt werden.

Die 1,4-Addition der Phenylgruppe gelang jedoch unter Verwendung des reaktiveren Phenylzinkchlorids mit  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ . Dabei wurde ebenfalls ausschließlich *trans*-**95** gebildet und in guten 79% Ausbeute isoliert. Der Enantiomerenüberschuss fiel mit 13% allerdings immer noch gering aus (Tabelle 12, Eintrag 1). Durch Zugabe der Zinkverbindung in Portionen zu je 0.25 Äq. im Abstand von 15 min konnte dieses Ergebnis nicht verbessert werden. Es wurde daraufhin untersucht, ob sich durch Variation der elektronischen Eigenschaften des Nukleophils das Resultat verbessern ließe: Mit dem

elektronenärmeren *para*-Fluorphenylzinkchlorid wurden allerdings 57% des fast racemischen Produkts **96** erhalten (Eintrag 2). Der Einsatz von *para*-Methoxyphenylzinkchlorid führte zum höchsten Enantiomerenüberschuss von 18%, wenngleich in lediglich 15% Ausbeute an **97** (Eintrag 3). Anders als bei den 1,4-Additionen an 5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) weist **91** eine sehr starke Substratkontrolle auf, die in der Lage ist, selbst die sonst ausgeprägte Stereoinduktion der Hayashi-Miyaura-Reaktion zu überschreiben. Erwähnenswert ist dabei auch das jeweils gegensätzliche Verhalten beider Substrate in der 1,2-Addition von Trimethylaluminium: Hier reagierten beide Enantiomere von **91** annähernd gleich schnell, wohingegen bei **56** die kinetische Racematspaltung möglich war.

**Tabelle 12.** 1,4-Addition von Arylzinkchloriden an 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**).



Eintrag	Ar	Ausbeute [%]	ee [%]
<b>1</b>	Ph ( <b>95</b> )	79	13
<b>2</b>	<i>p</i> FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>96</b> )	57	<2
<b>3</b>	<i>p</i> MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>97</b> )	15	18

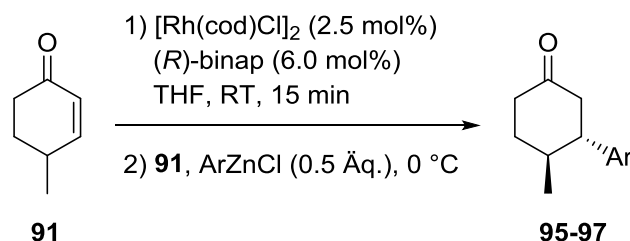
Isolierte Ausbeute, ee per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

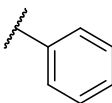
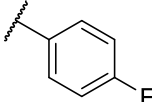
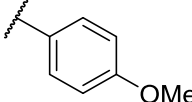
Es war nun von Interesse, eine zeitaufgelöste GC-Analytik der einzelnen Reaktionen mit jeweils 0.5 Äq. des Zinkorganyls durchzuführen, da es zu überprüfen galt, ob bei unvollständigem Umsatz Zeitpunkte existieren, zu denen entweder Edukt oder Produkt mit synthetisch nützlichen Selektivitäten anfallen. In der Reaktion mit Phenylzinkchlorid erreichte der ee für das Edukt **91** bereits nach 10 min bei 21% Umsatz sein Maximum von 15% und stagnierte im weiteren Verlauf. **95** fiel bereits nach 2 min und 13% Umsatz mit einem ee von 74% an, der in der Folge immer geringer wurde (Tabelle 13, Einträge 1-4 und Abbildung 16). Mit *para*-Fluorphenylzinkchlorid wurde ein maximaler ee von 6% nach 120 min bei 28% Umsatz für **91** und von 33% für **96** nach 10 min bei 13% Umsatz festgestellt (Einträge 5-8 und Abbildung 17), mit *para*-Methoxyphenylzink-



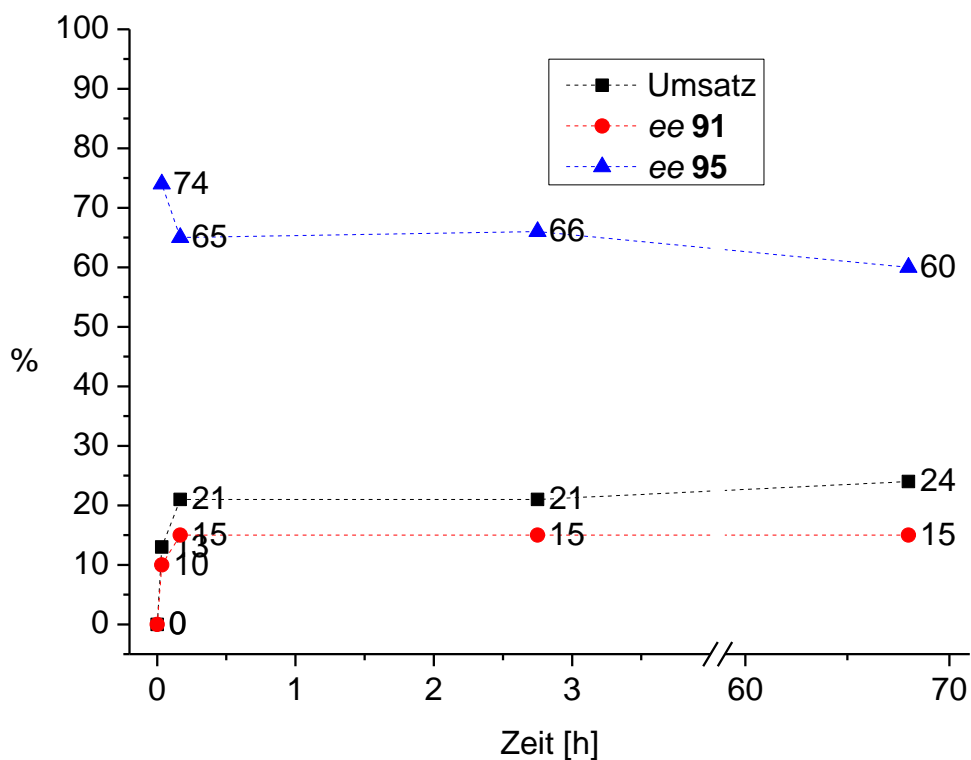
chlorid von 4% nach 120 min bei 33% Umsatz für **91** und von 9% für **97** nach 10 min bei 24% Umsatz (Einträge 9-12 und Abbildung 18). Auffällig bei letzterer Reaktion ist die langsame Zersetzung des Edukts zwischen den Proben nach 2 und 20 h, die bei den anderen beiden Zinkorganylen weitestgehend unterbleibt. Es liegt nahe, dass dieser Prozess, der mit 1.5 Äq des Reagenzes entsprechend verstärkt auftreten sollte, für die schlechte isolierte Ausbeute von Tabelle 12, Eintrag 3 verantwortlich ist.

**Tabelle 13.** Zeitaufgelöste Ergebnisse der kinetischen Racematspaltung von **91**.



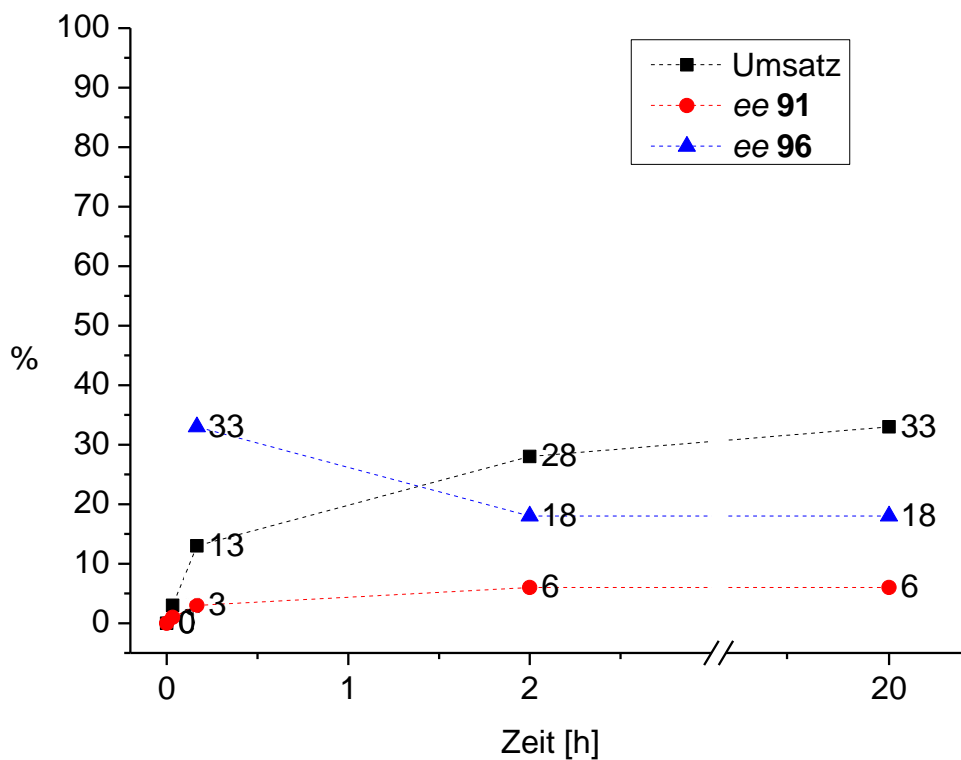
Eintrag	Ar	Zeit	Umsatz [%]	ee <b>91</b> [%]	ee <b>95-97</b> [%]
<b>1</b>	 ( <b>95</b> )	2 min	13	10	74
<b>2</b>		10 min	21	15	65
<b>3</b>		165 min	21	15	66
<b>4</b>		68 h	24	15	60
<b>5</b>	 ( <b>96</b> )	2 min	3	1	n.b.
<b>6</b>		10 min	13	3	33
<b>7</b>		120 min	28	6	18
<b>8</b>		20 h	33	6	18
<b>9</b>	 ( <b>97</b> )	2 min	15	<1	n.b.
<b>10</b>		10 min	24	1	9
<b>11</b>		120 min	33	4	9
<b>12</b>		20 h	63	3	7

Umsatz und ee per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



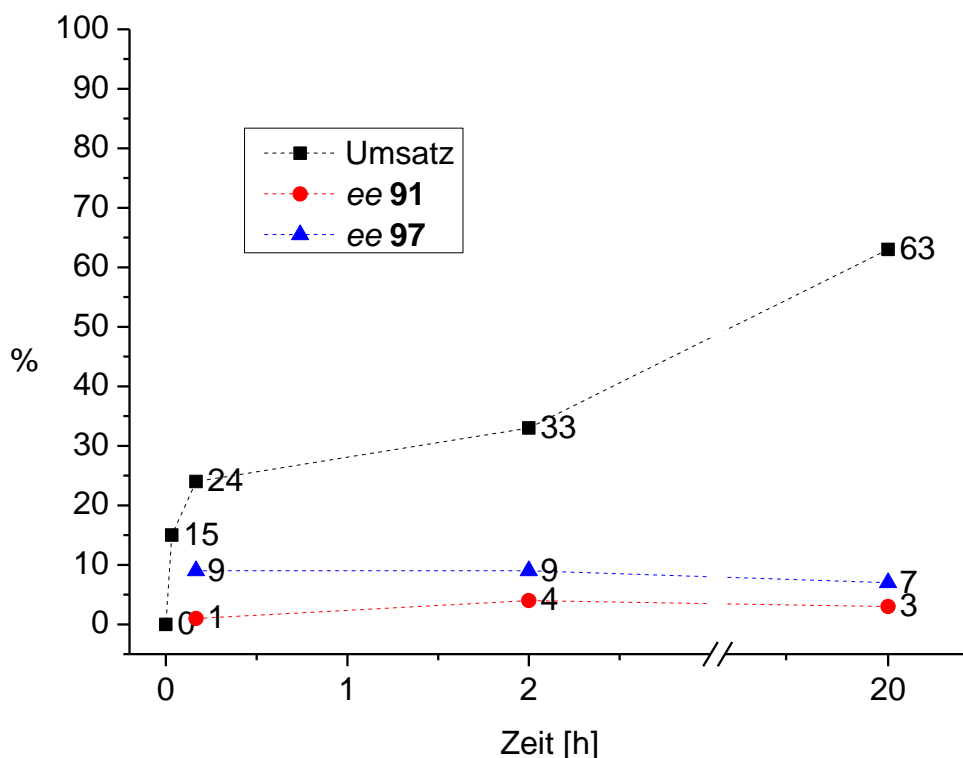
**Abbildung 16.** Verlauf der 1,4-Addition von  $\text{PhZnCl}$  an 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**).

Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



**Abbildung 17.** Verlauf der 1,4-Addition von  $(p\text{FC}_6\text{H}_4)\text{ZnCl}$  an 4-Methylcyclohex-2-enon

(**91**). Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.



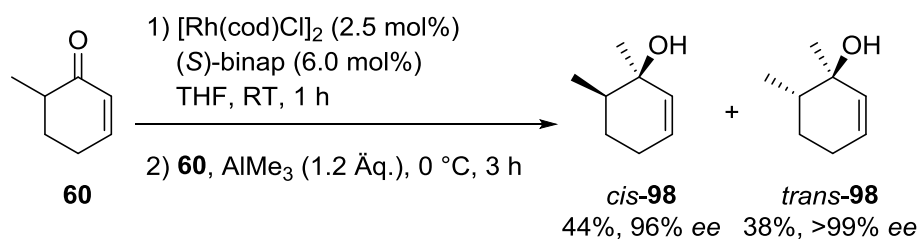
**Abbildung 18.** Verlauf der 1,4-Addition von  $(p\text{MeOC}_6\text{H}_4)\text{ZnCl}$  an 4-Methylcyclohex-2-enon (**91**). Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Substratkontrolle bereits im Fall des sterisch anspruchslosesten Vertreters der 4-Alkylcyclohex-2-enone, dem Methyl-Derivat **91**, zu stark ist, um eine kinetische Racematspaltung mittels Hayashi-Miyaura-Addition zu ermöglichen.

### 1.5. Additionen an 6-Methylcyclohex-2-enon

Die enantioselektiven 1,2-Additionen von Trimethylaluminium an 6-Methyl- (**60**) und 6,6-Dimethylcyclohex-2-enon (**76**) wurden im Rahmen dieser Dissertation zunächst in einer gesonderten Bachelorarbeit von Futterer untersucht.<sup>[112]</sup> Gaschromatographisch wurden exzellente Ausbeuten für beide Substrate erhalten und durch zeitaufgelöste Analyse des Reaktionsverlaufs konnte die Hypothese verifiziert werden, dass das monosubstituierte Edukt für eine kinetische Racematspaltung ungeeignet ist. Beide Diastereomere bildeten sich annähernd gleich schnell und in GC-Ausbeuten von 48% (*cis*-**98**) bzw. 46% (*trans*-**98**), demgegenüber stand jedoch eine isolierte Ausbeute von lediglich 68% des Isomerengemischs. Bei der Wiederholung dieser Umsetzung im

Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es durch behutsame Aufarbeitung und der Aufreinigung mittels MPLC, beide Diastereomere getrennt und in hervorragenden Ausbeuten von 44% bzw. 38% zu erhalten (Schema 29). Ebenfalls in eigener Arbeit erfolgte anschließend die Bestimmung der relativen Konfigurationen von *cis*- und *trans*-**98**. Separat wurden diese an Platin(IV)oxid hydriert, gefolgt von einem Vergleich der NMR-Spektren der gebildeten gesättigten Alkohole mit Literaturdaten.<sup>[113]</sup> Die gegenüber Futterer gesteigerte isolierte Ausbeute an 1,6,6-Trimethylcyclohex-2-en-1-ol (**77**) von 57% auf 89% wurde bereits in Tabelle 1 dokumentiert.



**Schema 29.** 1,2-Addition von Trimethylaluminium an 6-Methylcyclohex-2-enon (**60**).

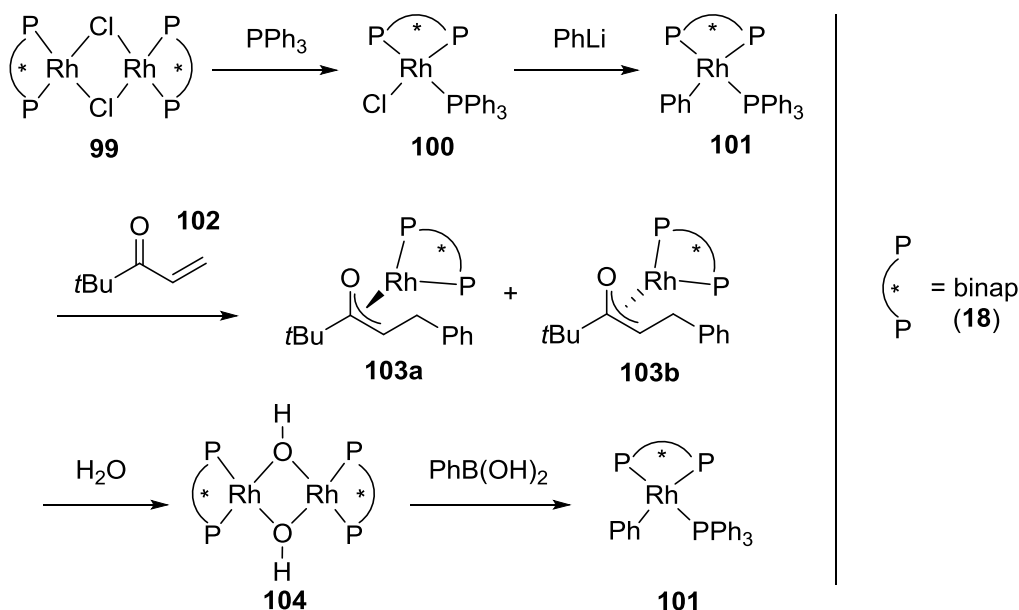
Isolierte Ausbeute, *ee* per GC bestimmt.

## II. Mechanistische Untersuchungen

Teile der Ergebnisse im folgenden Abschnitt wurden bereits vorab publiziert: A. Kolb, W. Zuo, J. Siewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16366-16373.<sup>[114]</sup>

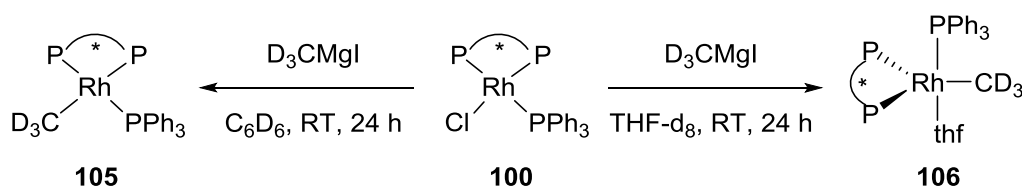
### *II.1. NMR-spektroskopische Untersuchungen*

Der Arbeitsgruppe von Hayashi gelang 2002 die Aufklärung des Mechanismus der Rhodium(I)/binap-katalysierten 1,4-Addition von Phenylboronsäure an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone.<sup>[103]</sup> Zunächst wurde der monomere  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ -Komplex (**100**) durch Umsetzung von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**) mit Triphenylphosphin dargestellt (Schema 30). Dessen Transmetallierung mit Phenyllithium lieferte mit  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{PPh}_3)\text{Ph}]$  (**101**) eine Phenylrhodium-Spezies als erstes von drei NMR-spektroskopisch charakterisierten Intermediaten des Katalysekreislaufs. **101** wurde in Folge zunächst mit *tert*-Butylvinylketon (**102**) versetzt. Hierbei entstanden durch die konjugierte Addition des Phenylnukleophils zwei diastereomere Oxa- $\pi$ -allylrhodium-Komplexe (**103**), die wiederum nach Zugabe von Wasser quantitativ zum dimeren  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OH}]_2$ -Komplex (**104**) reagierten. Durch dessen Reaktion mit Phenylboronsäure zurück zu **101** wurde der abschließende Schritt des Katalysezyklus belegt.



**Schema 30.** Von Hayashi et al. durchgeführte Reaktionen zur  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchung des Mechanismus der Hayashi-Miyaura-Reaktion.<sup>[103]</sup>

Das dieser Studie von Hayashi et al. zugrunde liegende Konzept versuchte Siewert im Rahmen seiner Dissertation an die 1,2-Addition von Aluminiumorganen anzupassen. Ein Konkurrenzexperiment mit  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{PPh}_3)(\text{CD}_3)]$  (**105**), Trimethylaluminium und Cyclohex-2-enon (**26**) sollte zeigen, ob das Nukleophil vom Katalysator oder direkt von der Aluminiumverbindung auf das Enon übertragen wird – je nachdem, ob sich im Produkt  $\text{CD}_3$  oder  $\text{CH}_3$  wiederfände. Zwar wurde **105** im NMR-Rohr mit  $\text{C}_6\text{D}_6$  als Lösungsmittel bei unvollständigem Umsatz aus **100** und  $\text{D}_3\text{CMgI}$  dargestellt, in  $\text{d}_8\text{-THF}$ , dem Solvens für die geplante 1,2-Addition, gelang dies jedoch nicht. Anstelle dessen bildete sich der trigonal-bipyramidale Komplex **106** (Schema 31). Die hierzu analoge Verbindung mit  $\text{CH}_3$ -Gruppe entstand auch bei Umsetzung von **100** mit Trimethylaluminium. Nach Zugabe von mehr Alan und Cyclohex-2-enon (**26**) erwiesen sich beide Komplexe als katalytisch inaktiv. Wurde **100** dagegen in THF mit **26** und Trimethylaluminium versetzt, kam es zu langsamer Bildung des Allylalkohols **27**.<sup>[56a]</sup>



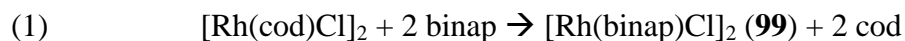
**Schema 31.** Umsetzungen von **100** mit  $\text{D}_3\text{CMgI}$  nach Siewert.<sup>[56a]</sup>

In einer weiteren Reihe von Experimenten untersuchte Siewert die Umsetzungen von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**) mit einer jeweils äquimolaren Menge von a) **26**, b) Trimethylaluminium bzw. c)  $\text{D}_3\text{CMgI}$ . Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren nach 16 h bei Raumtemperatur zeigten jeweils ein Dublett, wobei in den beiden erstgenannten Fällen eine Hochfeldverschiebung von 0.2 ppm gegenüber **99** (49.9 ppm) beobachtet wurde. Im Fall a) vergrößerte sich die Kopplungskonstante um 0.4 auf 195.7 Hz, während sie sich bei b) nicht änderte. Die Umsetzung mit der Grignard-Verbindung lieferte ein Dublett bei 47.0 ppm mit 191.5 Hz. Nach entsprechender Zugabe von Trimethylaluminium zu a), **26** zu b) und beidem zu c) trat bei a) und b) die schnelle 1,2-Addition ein, wohingegen diese bei c) deutlich langsamer und mit schlechter Chemoselektivität ablief. Bei a) und b) ist aus heutiger Sicht davon auszugehen, dass es sich nach wie vor um **99** handelte, bei c) wäre die Bildung von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{I}]_2$  eine Erklärung; Siewert ging darauf allerdings nicht ein.

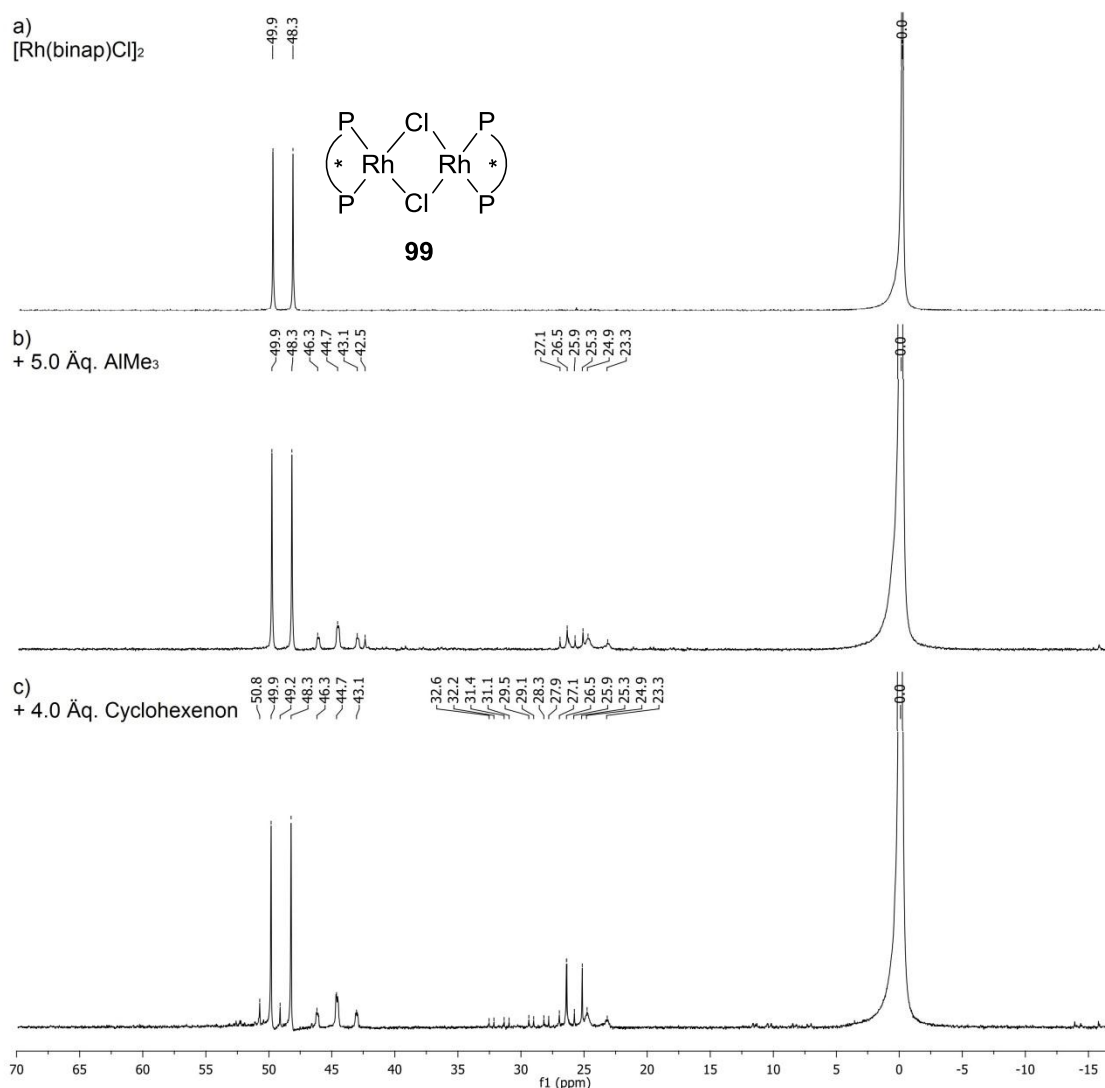
In weiteren Versuchen wurden die Komplexe  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**) bzw.  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OMe}]_2$  für 72 h mit Trimethylaluminium umgesetzt. In den  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren führte dies zum Verschwinden der entsprechenden Dimere unter „Ausbildung einer Vielzahl an Phosphor-Spezies“, auf die jedoch nicht weiter eingegangen wurde.<sup>[56a]</sup>

Aufbauend auf den oben vorgestellten Ergebnissen von Hayashi und Siewert sollten mittels  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie weitere Einblicke in den Mechanismus der 1,2-Addition von Trimethylaluminium an Cycloalk-2-enone erlangt werden. Sofern nicht anders beschrieben, wurden die Reaktionen direkt im NMR-Rohr unter Argon in nicht-deutertem THF durchgeführt. Die Kalibrierung erfolgte auf  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (0.0 ppm), welche sich in einer abgeschmolzenen Kapillare im NMR-Rohr befand. Eine tabellarische Übersicht der  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopischen Daten aller literaturbekannten sowie der in diesem Kapitel beschriebenen Rhodium/binap-Komplexe findet sich im Anhang der vorliegenden Dissertation (Kapitel G.IV).

Die Rhodium-katalysierte Umsetzung zwischen Enonen und Alanen reagiert sehr empfindlich auf Änderungen der Parameter (z.B.  $\text{AlMe}_3$  vs.  $\text{AlEt}_3$ ). Daher wurde hier auf den Einsatz von Triphenylphosphin bei der schrittweisen Untersuchung des Reaktionsverlaufs verzichtet. Im ersten Schritt erfolgt die Bildung des dimeren Rhodium-binap-Komplexes **99** gemäß Gleichung 1:



Dies stellt sich im NMR-Spektrum (Abbildung 19a, Seite 62) als Dublett bei 49.1 ppm mit  $^1J_{\text{Rh-P}} = 196 \text{ Hz}$  dar [Lit.: 49.7 ppm, 197 Hz;<sup>[103]</sup> 50.0 ppm, 196 Hz<sup>[115]</sup> (jeweils in  $\text{C}_6\text{D}_6$ )]. Zu dieser Lösung wurden 5 Äq. Trimethylaluminium gegeben, infolge dessen sich entgegen Siewerts Beobachtungen neue Signale im Bereich von 45 und 25 ppm bildeten. Auffällig war dabei jeweils ein Signal, das sich näherungsweise als Triplet vom Multipllett beschreiben lässt (45 ppm:  $J \approx 190 \text{ Hz}$  bzw. 25 ppm: 187 Hz, Abbildung 19b).

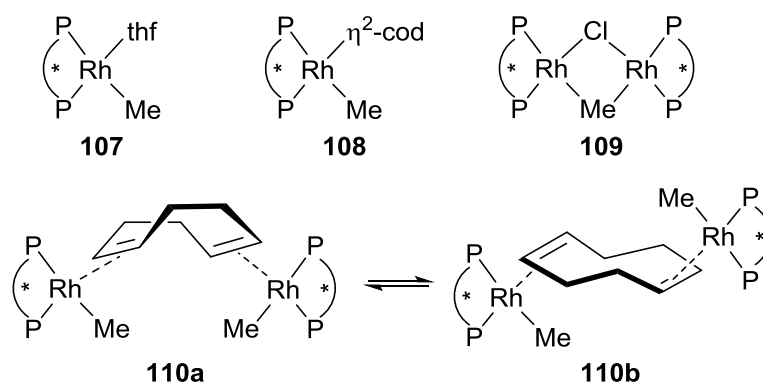


**Abbildung 19.** <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, THF). Schrittweise Zugabe von (b) Trimethylaluminium und (c) Cyclohex-2-enon (Spektrum nach 5 h) zu  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (a).

\*\* Hinweis zu diesem und den nachfolgend abgebildeten NMR-Spektren: Sie wurden einzeln als Grafiken aus MestReNova exportiert und in MS Paint zu einer Grafik zusammengefügt. Aus Platzgründen wurde ggf. freier Raum zwischen den ppm-Angaben am oberen Rand und den Spitzen der höchsten Signale entfernt und die Spektren in der Vertikalen gestaucht. Darüber hinaus fand keine grafische Bearbeitung der Spektren statt.



Aufgrund der starken Bindung von binap an Rhodium wird angenommen, dass sich dessen chelatisierende Koordination im Verlauf der Reaktionen nicht ändert. Die gegenüber dem Dublett von **99** erhöhte Signalmultiplizität der nun detektieren Verbindung(en) impliziert daher die Aufhebung der magnetischen Äquivalenz der beiden Phosphoratome, d.h. eine Desymmetrisierung des Komplexes. Jedes dieser beiden Atome müsste dann im  $^{31}\text{P}$ -NMR zum Dublett vom Dublett aufspalten. In Schema 32 sind einige hypothetische Produkte einer möglichen Transmetallierung mit Trimethylaluminium gezeigt. So sind neutrale monomere Verbindungen wie **107** und **108** unter Koordination von in der Lösung vorhandenem THF oder cod denkbar, ebenso wie der Austausch nur eines Chloridliganden gegen eine Methylgruppe (**109**). Würde die Verbrückung zweier Rhodium-Zentren über einen  $\mu$ -cod-Liganden erfolgen (**110**), so könnte dies durch dessen Konformationsänderung die relativ breite Linienform der Signale erklären. Die Differenz ihrer chemischen Verschiebungen von 20 ppm spricht wiederum für die gleichzeitige Bildung zweier chemisch unterschiedlicher Komplexe (z.B. **107** und **108**, vgl.  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{thf})_2]\text{BF}_4$  bzw.  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$ , *vide infra*).



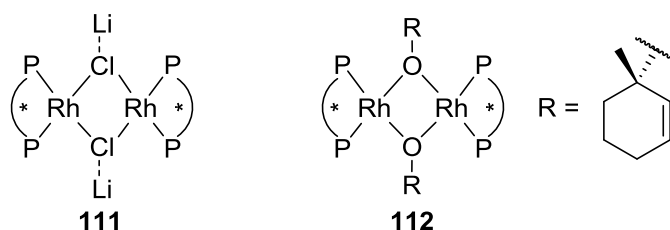
**Schema 32.** Denkbare Folgeprodukte nach der Transmetallierung einer oder zweier Methylgruppen auf  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**).

Gänzlich gegen eine erfolgte Transmetallierung spricht hingegen die Größenordnung deren Kopplungskonstanten. Für die P,Rh-Kopplung der *trans* zum organischen Rest befindlichen Phosphoratome in **100** und **105** werden von Hayashi et al. 121 und von Siewert 127 Hz beschrieben. Die P,P-Kopplungen *cis*-ständiger inäquivalenter Phosphine haben Konstanten im Bereich zwischen 30-50 Hz. Dementsprechend kann es sich bei den beiden „Triplets“ nicht um verbreiterte Dubletts vom Dublett mit ähnlichen Kopplungskonstanten handeln und deren Ursprung ist noch unklar.

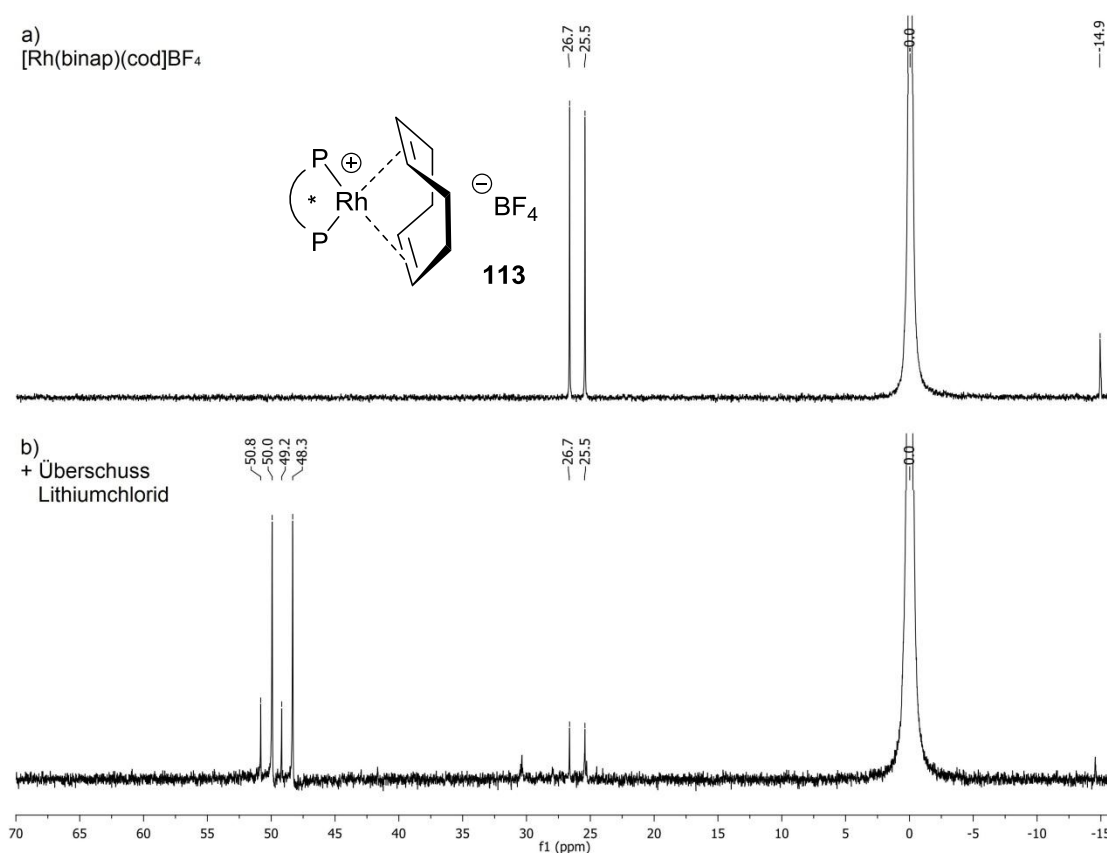
Im Verlauf von 5 h nach der Zugabe von Trimethylaluminium zu  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**) und schließlich nach Rühren über insgesamt 21 h wurde keine maßgebliche Änderung der relativen Intensitäten dieser neuen Signale gegenüber dem immer noch hauptsächlich vorliegenden Dimer festgestellt. Somit kann hier von einem Gleichgewichtszustand ausgegangen werden. Das ebenfalls neu hinzugekommene Dublett bei 25.9 ppm mit  $^1J_{\text{Rh-P}} = 146$  Hz vergrößerte sich allerdings langsam über diese Zeit. Interessanterweise legen dessen chemische Verschiebung und Kopplungskonstante einen monomeren kationischen Rh-Komplex vom Typ  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]^+$  nahe (*vide infra*). Anschließend wurden 4 Äq. Cyclohex-2-enon (**26**) zugegeben und zuerst im Abstand von wenigen Minuten sowie zuletzt nach 5 h weitere Spektren aufgenommen. Dabei war die Bildung eines Dubletts bei 50.0 ppm mit  $^1J_{\text{Rh-P}} = 200$  Hz und eines kleinen Signals bei 30.3 ppm (ddd,  $J = 382, 145, 46$  Hz) zu beobachten (Abbildung 19c). Letzteres passt sowohl von der chemischen Verschiebung, als auch von den Kopplungskonstanten sehr gut zu einem der zueinander *trans*-ständigen Phosphoratome in einem Komplex wie **100**. Im hier beschriebenen Experiment könnte ein mono-kordinierendes zweites binap-Molekül die Rolle von Triphenylphosphin übernommen haben. Dessen andere Koordinationsstelle könnte sich an einem weiteren Rhodiumzentrum befinden, was einen symmetrischen Komplex analog zu **110** zur Folge hätte, oder in freiem Zustand einem der kleinen Signale bei -15 ppm zuzuordnen zu sein. Unerklärlich wäre jedoch das Fehlen der Signale der anderen beiden Phosphoratome eines mit **100** vergleichbaren dreifach Phosphor-kordinierten Komplexes.

Bezüglich des Signals bei 50.0 ppm gab ein späteres Experiment Hinweise darauf, dass dieses möglicherweise durch Koordination weiterer Kationen an die Chlorid-Liganden von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**) hervorgerufen wurde: Ein identisches Signal wurde neben dem von **99** beobachtet, als der monomere  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$ -Komplex in THF mit Lithiumchlorid versetzt wurde (Abbildung 21). Aufgrund der Tieffeldverschiebung gegenüber **99** wird **111** (Abbildung 20) als möglicherweise gebildete Spezies in Betracht gezogen. Analog wäre im Experiment aus Abbildung 19 eine Koordination durch Aluminium denkbar. Die exakt identische chemische Verschiebung und Kopplungskonstante beider Verbindungen lassen hieran jedoch ebenso Zweifel zu, wie die Frage, warum das Signal im ersten Versuch erst nach der Zugabe von Cyclohex-2-enon (**26**) in Erscheinung trat. Durch dessen Auftreten in beiden Versuchen konnte aber zumindest

ausgeschlossen werden, dass es sich um den Komplex **112** handelt, in dem das Alkoholat des gebildeten Zielprodukts **27** als anionischer Brückenligand fungiert.



**Abbildung 20.** Dimere Komplexe **111** und **112**.

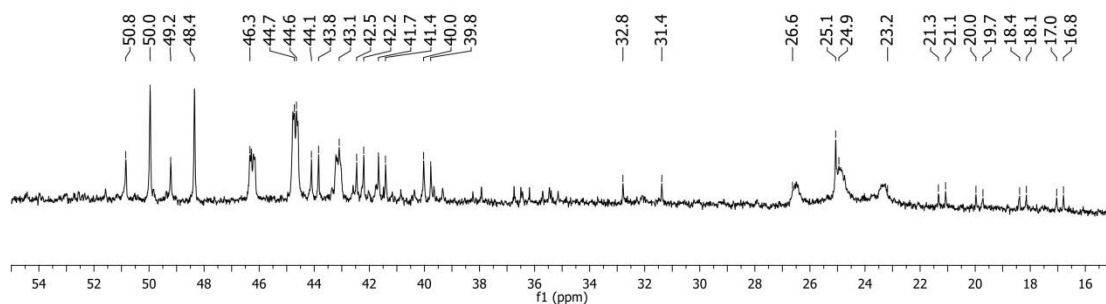


**Abbildung 21.** <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, THF). (b) Nach der Zugabe von Lithiumchlorid zu [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub> (a).

Ob 1-Methylcyclohex-2-enol (**27**) unter den Bedingungen des in Abbildung 19 gezeigten NMR-Experiments tatsächlich gebildet wurde, galt es abschließend zu überprüfen. Dazu wurde eine gaschromatographische Analyse des Reaktionsgemischs aus dem NMR-Rohr durchgeführt, die eine vollständige Umwandlung von **26** zu **27** und damit dessen Rhodium-katalysierte Umsetzung zeigte.

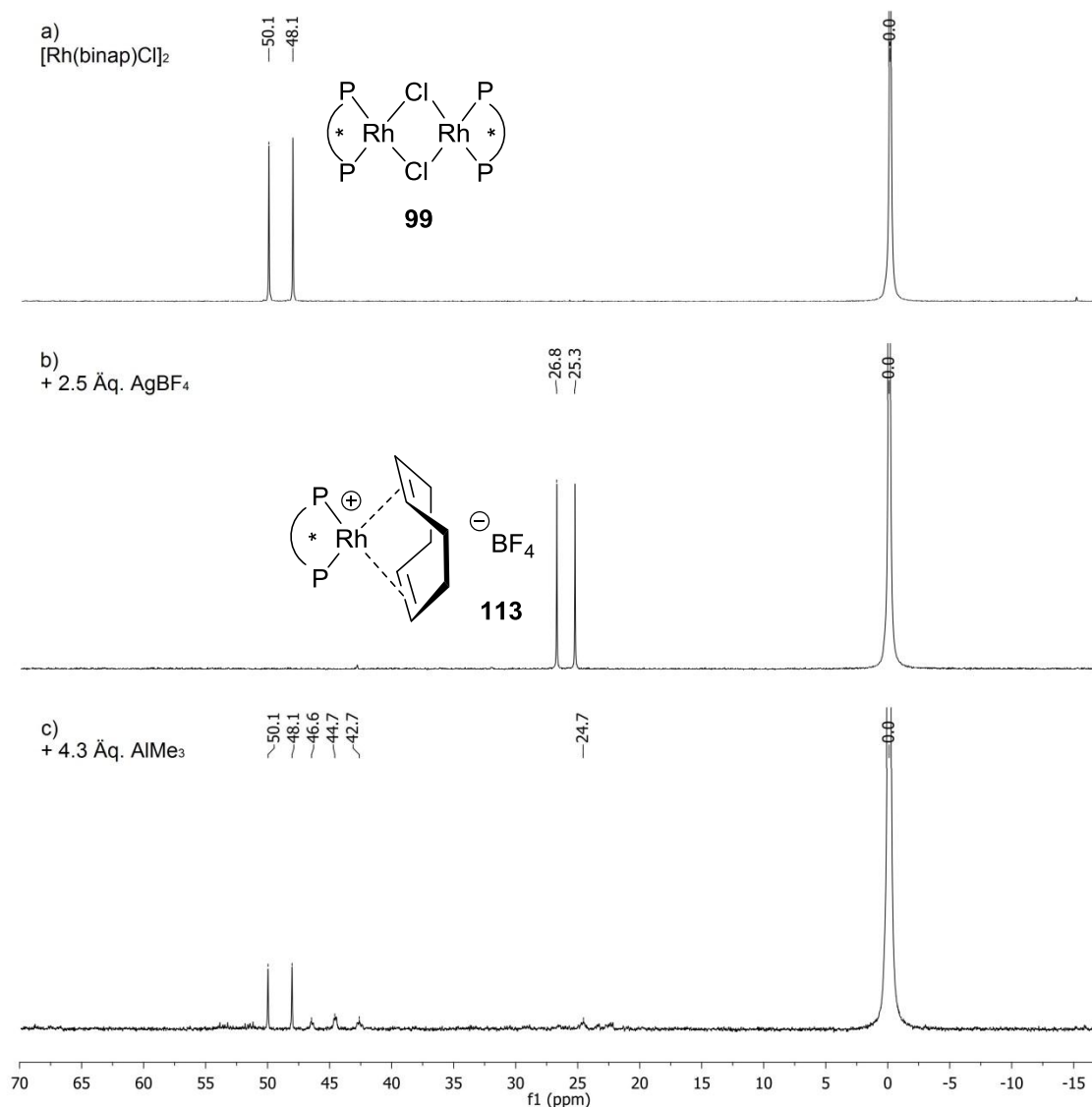
In einem folgenden Experiment wurde die 1,2-Addition an **26** im NMR-Rohr mit der üblichen Katalysatorbeladung entsprechend 5 mol% Rhodium durchgeführt. Durch Mesitylen als internem Standard war es zudem möglich, den Reaktionsverlauf per Gaschromatographie zu verfolgen; die Entnahme der GC-Proben erfolgte dabei ca. 2 min nach der Aufnahme des dazugehörigen  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrums. So wurden nach 10 min Reaktionszeit 16%, nach 70 min 92% und nach 4 h 96% Ausbeute an **27** detektiert. In den NMR-Spektren nach 10 und 70 min war als einziges Signal das Dublett von **99** zu sehen, wobei sich das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis im Verlauf der Reaktion verringerte und nach 4 h kein Signal mehr zu sehen war. Dies zeigte auf, dass die gesuchten Katalyseintermediate der 1,2-Addition nur zu sehr kleinen Teilen gebildet werden, während sich der bei weitem größte Teil des eingesetzten Rhodiums als katalytisch inaktives Dimer **99** vorliegt. Eine mögliche Ursache für das langsame Verschwinden der NMR-Signale lieferte ein späteres Experiment (vgl. Kapitel C.III.4, Seite 91).

Um der Frage weiter nachzugehen, ob die Triplet-artigen Signale in Abbildung 19 nach der Zugabe von Trimethylaluminium durch Transmetallierung einer Methylgruppe auf Rhodium zustande kamen, wurde in einem NMR-Experiment  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**) mit 2 Äq. Methyllithium versetzt. Hierbei wurden, neben zusätzlichen kleineren, tatsächlich dieselben beiden Signale generiert (Abbildung 22). Der Umsatz des dimeren Edukts **99** war hierbei trotz Verwendung von nur äquimolaren Mengen Methyl-Nukleophil bzgl. Rhodium sehr viel höher als im vorangegangenen Versuch mit Trimethylaluminium, was sowohl auf die höhere Reaktivität von Methyllithium, als auch auf die geringere Löslichkeit von ggf. entstandenem Lithiumchlorid in THF/Et<sub>2</sub>O gegenüber Dimethylaluminiumchlorid in THF/Hexan zurückgeführt werden kann. Hier trat ebenfalls das Dublett bei 50.0 ppm auf, welches beim obigen Versuch erst nach Zugabe von Cyclohex-2-enon (**26**) zu sehen war. Somit kann ausgeschlossen werden, dass es sich hierbei um eine Spezies handelt, die **26**, das Produkt **27** der 1,2-Addition oder das entsprechende Enolat bzw. Alkoholat enthält. Bei der Zugabe von Methyllithium wurde eine leichte Gasentwicklung beobachtet, welche mit der Bildung der Nebenprodukte mit geringerer Intensität einhergehen könnte. Die präparative Wiederholung zur Isolierung eines evtl. gebildeten „Rh-Me“-Komplexes war jedoch nicht erfolgreich. Vergleichbare isolierte Rhodium(I)-Methyl-Komplexe mit chelatisierenden Phosphin-Liganden sind in der Literatur darüber hinaus nicht beschrieben.



**Abbildung 22.**  $^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz, THF). Nach Zugabe von Methyllithium zu  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**).

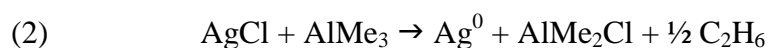
Die Beobachtung, dass sich während der katalytischen Reaktion offensichtlich ein Großteil des katalytisch aktiven Metalls als  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**) unverändert in der Lösung befindet, führte zu der Überlegung, dieses durch gezieltes Spalten des Dimers zu aktivieren. So wurde mittels des Zusatzes von Silbertetrafluoroborat der monomere kationische Komplex  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  (**113**) mit einem Dublett bei 26.1 ppm mit  $^1J_{\text{Rh-P}} = 147 \text{ Hz}$  erhalten [Lit.: 26.8 ppm, 145 Hz ( $\text{CDCl}_3$ );<sup>[116]</sup> 25.8 ppm, 146 Hz (Dichlorethan);<sup>[117]</sup> 25.7 ppm, 146 Hz ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )<sup>[118]</sup>], was sich durch eine Farbänderung der Lösung von weinrot nach gelb und dem Niederschlag von farblosen Silberchlorid bemerkbar machte (Abbildung 23a und b).



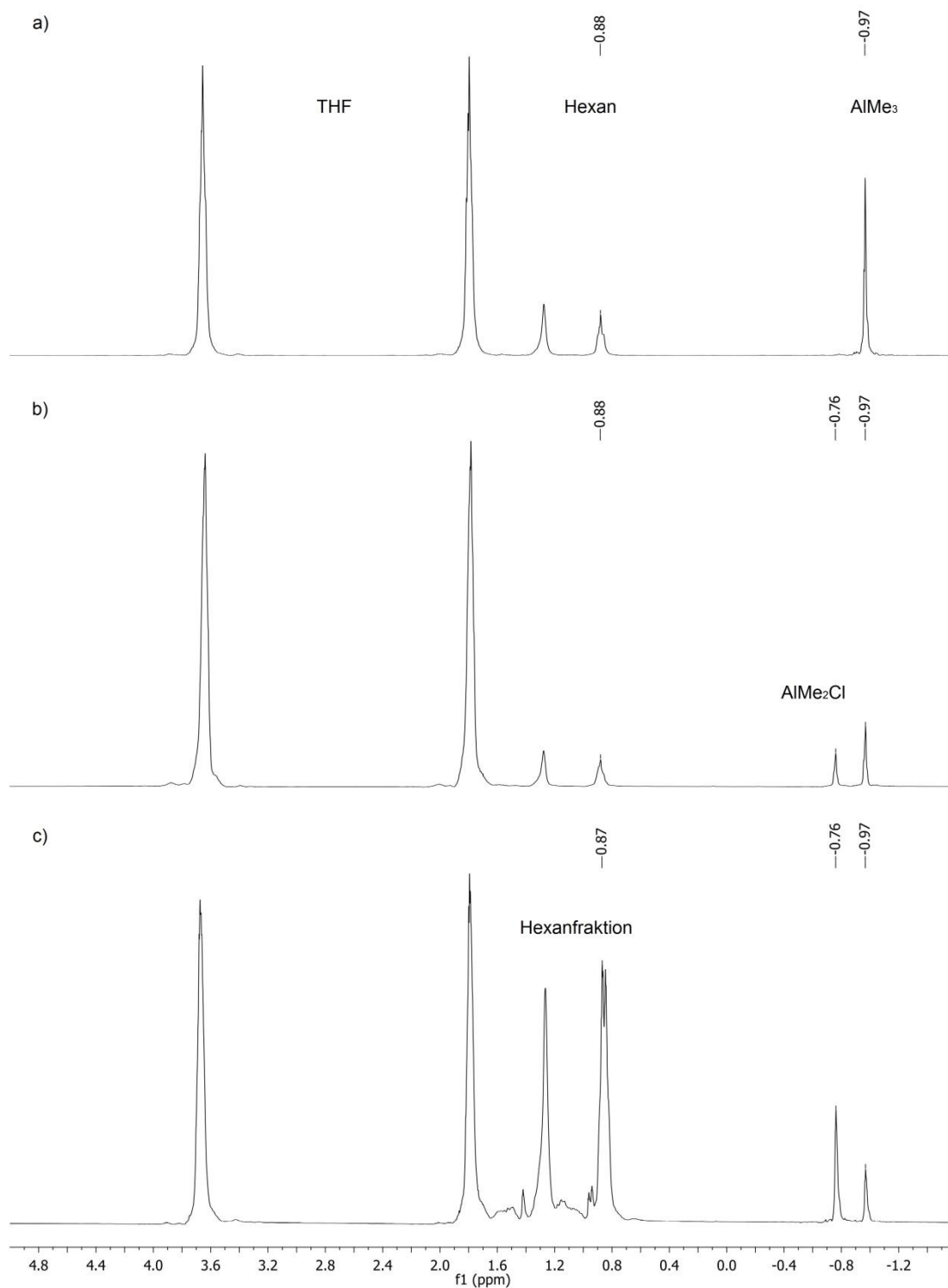
**Abbildung 23.**  $^{31}\text{P}$ -NMR (101 MHz, THF). (a)  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**), gebildet aus  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ . Schrittweise Zugabe von (b)  $\text{AgBF}_4$  und (c) Trimethylaluminium.

Die anschließende Zugabe von 4.3 Äq. Trimethylaluminium (bzgl. des Rhodium-Dimers) führte unter Gasentwicklung zu einer sofort sichtbaren Schwarzfärbung des Gemischs; im nach wenigen Minuten aufgenommenen NMR-Spektrum war nun wieder  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  zu sehen, begleitet von den bereits weiter oben beschriebenen „Triplets“ bei 45 und 25 ppm (Abbildung 23c). Obwohl somit bereits binnen kürzester Zeit die Rückbildung des ursprünglich eingesetzten Komplexes erfolgte, erwies sich Silbertetrafluoroborat als äußerst förderliches Additiv in der 1,2-Addition, wie präparativ durchgeführte Experimente zeigen sollten (siehe Kapitel C.III.3).

Die beschriebene schwarze Eintrübung und die damit einhergehende Abscheidung eines ebensolchen Feststoffs am Rand der Reaktionsmischung nach Zugabe von Trimethylaluminium legten den Verdacht nahe, dass es sich dabei um elementares Silber handeln könnte. In der Tat resultierte die separate Reaktion von Trimethylaluminium mit Silberchlorid in THF ebenfalls in der Schwärzung des Gemischs. Eine vergleichbare Beobachtung beschrieb Buckton bereits 1859 für die Reaktion zwischen Silberchlorid und Diethylzink: *„Einwirkung von Zinkäthyl auf Chlorsilber. – Diese Einwirkung erfolgt mit einiger Heftigkeit, und eine schwarze Substanz sinkt in der Flüssigkeit nieder, welche als ein Gemenge von Chlorsilber und metallischem Silber erkannt wurde.“*<sup>[119]</sup> Er beschreibt dort außerdem die Entstehung eines brennbaren Gases, was im hier vorliegenden Fall ebenfalls bestätigt werden konnte. Aus der Gasphase über der Reaktion konnte per Massenspektrometrie die Bildung von Ethan nachgewiesen werden. Die Wiederholung des Experimentes in Form von No-D-NMR-Experimenten<sup>[120]</sup> belegte darüber hinaus das Entstehen von Dimethylaluminiumchlorid (Gleichung 2 und Abbildung 24, Seite 70).



Mechanistisch wahrscheinlich wäre eine Transmetallierung zwischen Silberchlorid und Trimethylaluminium, wobei das beobachtete Dimethylaluminiumchlorid sowie instabiles Methylsilber entstünden. Letzteres wurde zuerst von Semerano und Riccoboni aus Silbernitrat und Tetramethylblei bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  synthetisiert, wobei beim Erwärmen Zersetzung eintrat und die Bildung von Ethan beschrieben wurde.<sup>[121]</sup> Bis zu einer Temperatur von  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  erfolgt diese nur langsam, jedoch bereits bei  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  schnell.<sup>[122]</sup>



**Abbildung 24.** No-D-NMR-Experiment ( $^1\text{H}$ -NMR, 300 MHz, THF).

a) Trimethylaluminium/Hexan-Lösung in THF. b) Nach Zugabe von Silberchlorid und Entfernen des Niederschlags. c) Spiking durch Zugabe einer kommerziellen Lösung von Dimethylaluminiumchlorid in Hexanfraktion.

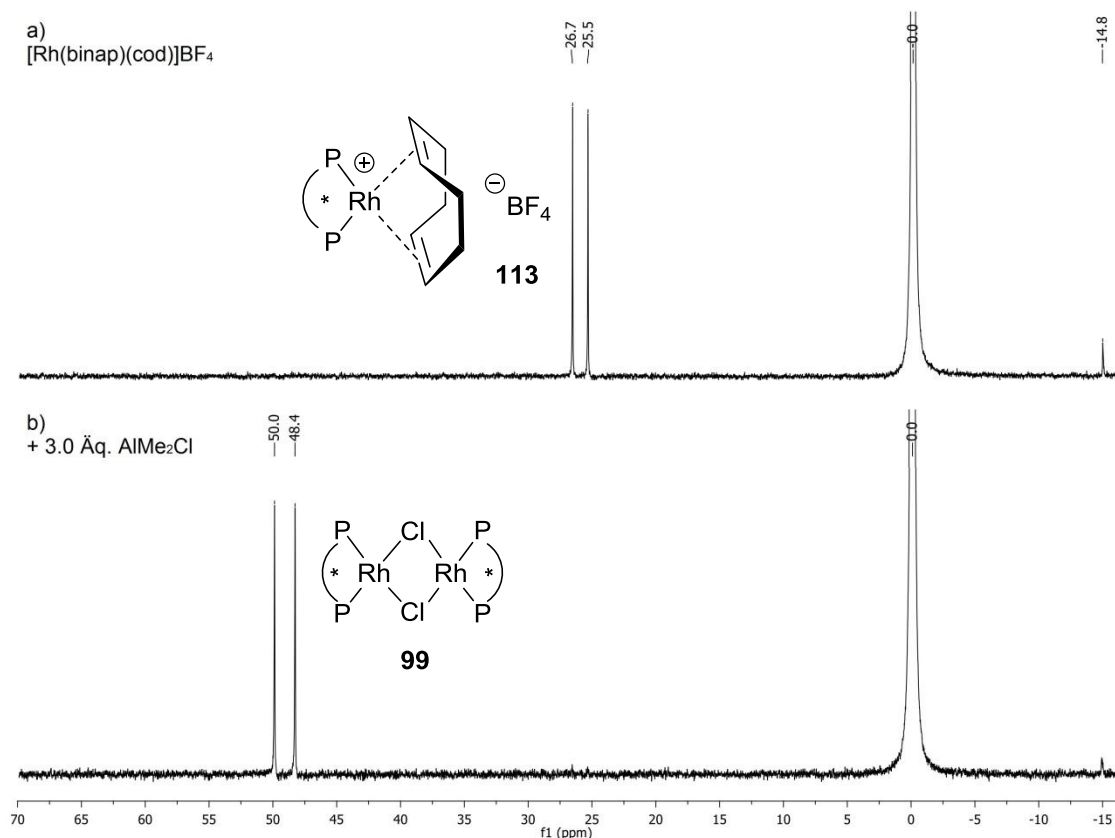


Im Vergleich mit Methylkupfer berechneten Antes und Frenking für die Silber-Kohlenstoff-Bindung eine deutlich niedrigere Dissoziationsenergie (BDE) sowie einen kovalenteren Charakter.<sup>[123]</sup> O'Hair, Yates et al. sahen bei ihren Rechnungen den selben Trend bezüglich der BDE, wenngleich mit der gegenteiligen Begründung, die Silber-Kohlenstoff-Bindung sei ionischer als die zwischen Kupfer und Kohlenstoff.<sup>[124]</sup> Die Thermolyse von Phosphin-stabilisiertem *n*-Butylsilber wurde von Whitesides et al. untersucht. Anhand der Produktverteilung zwischen *n*-Octan, *n*-Butan und 1-Buten kamen sie zu dem Ergebnis, dass unter mehreren möglichen Zerfallswegen eine homolytische Spaltung über freie Alkylradikale oder eine  $\beta$ -Hydrideliminierung lediglich untergeordnete Rollen spielen. Stattdessen handele es sich um einen konzertierten Prozess von C,C-Bindungsknüpfung und C,Ag-Bindungsspaltung innerhalb eines Clusters.<sup>[125]</sup> Obwohl die Synthese und NMR-spektroskopische Untersuchung des homologen Methylsilber-Phosphin-Komplexes von Bergbreiter et al. beschrieben wurden, finden sich hier keine Hinweise über dessen Zerfall.<sup>[126]</sup>

Die beobachtete Rückbildung des dimeren [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub>-Komplexes (**99**) aus [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub> (**113**) bei Zugabe von Trimethylaluminium zum Reaktionsgemisch mit Silberchlorid wurde auf das gemäß Gleichung (2) entstehende Dimethylaluminiumchlorid zurückgeführt. In einem separaten Versuch wurde <sup>31</sup>P-NMR-spektroskopisch gezeigt, dass Dimethylaluminiumchlorid tatsächlich in der Lage ist, als Chloridquelle binnen einer Stunde – jedoch wahrscheinlich bereits nach wenigen Minuten – den monomeren kationischen Komplex quantitativ zum Dimer umzusetzen (Gleichung 3 und Abbildung 25, Seite 72). Die gelbe Farbe des Monomers wechselt sofort nach orange beim Eintropfen des Aluminiumorganyls.

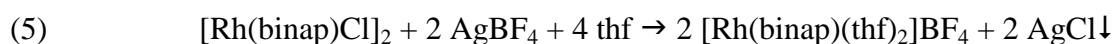
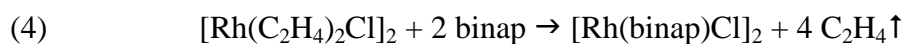


Der Verbleib der Dimethylaluminium-Spezies konnte in diesem Experiment nicht geklärt werden; denkbar wäre jedoch eine Stabilisierung durch Tetrafluoroborat als [Me<sub>2</sub>Al(BF<sub>4</sub>)] bzw. [Me<sub>2</sub>Al(thf)<sub>n</sub>]BF<sub>4</sub>, analog zur literaturbekannten Verbindung [Me<sub>2</sub>Al(BH<sub>4</sub>)].<sup>[127]</sup>

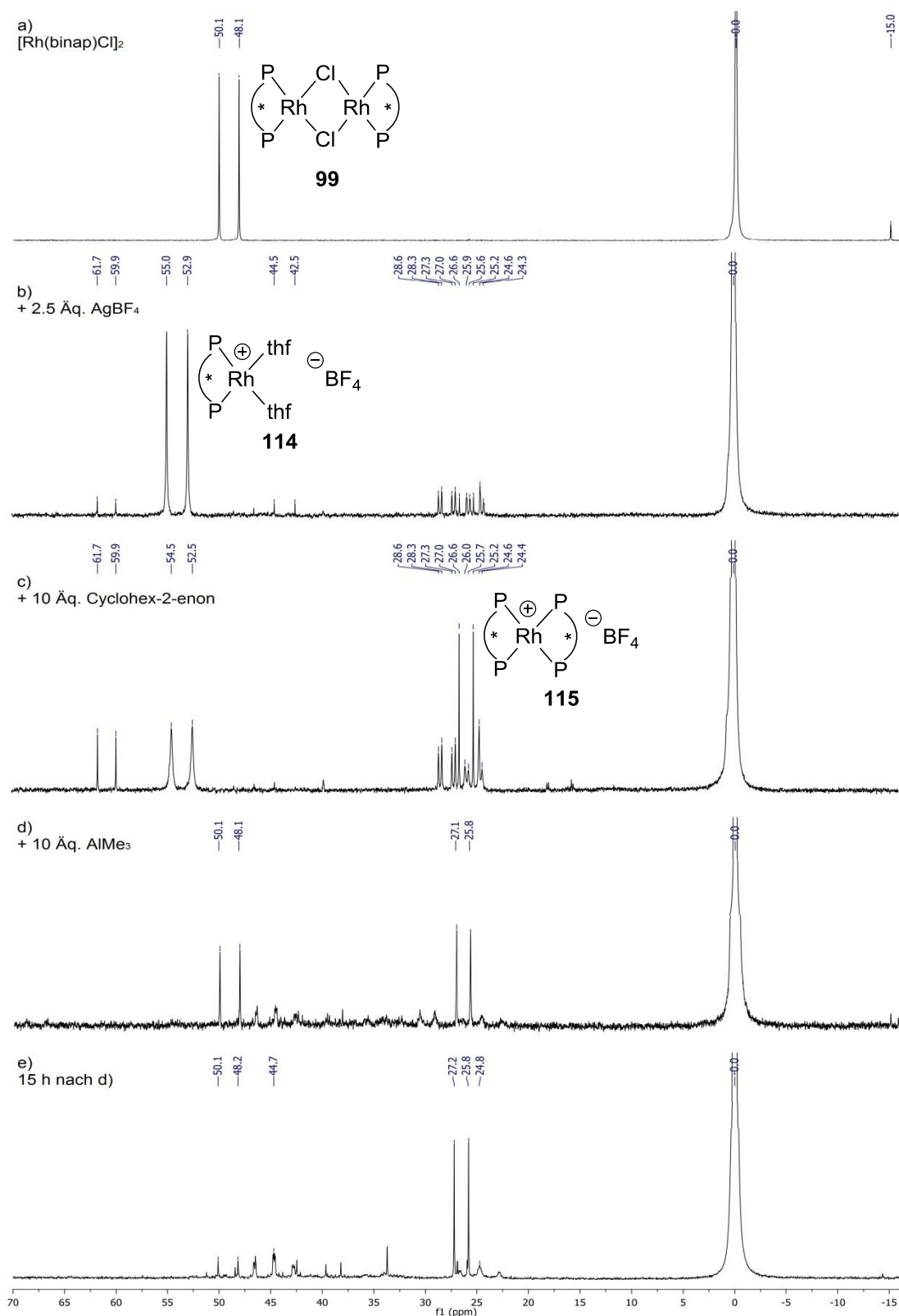


**Abbildung 25.**  $^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz, THF). (a)  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$ . (b) Ca. 1 h nach der Zugabe von Dimethylaluminiumchlorid zu (a).

Ein zu Abbildung 19 ähnliches Bild der katalysierten 1,2-Addition zeigte sich, wenn der Rhodium/binap-Komplex aus  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  anstelle von  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  gebildet wurde (Abbildung 26). Da das hierbei gemäß Gleichung 4 freigesetzte Ethen zum Großteil aus der Lösung entwich, war nach der Zugabe des Silbersalzes (Gleichung 5 und Abbildung 26b) nicht  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]\text{BF}_4$ , sondern der Komplex  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{thf})_2]\text{BF}_4$  (**114**) anhand eines Dubletts bei 54.0 ppm mit  $^1J_{\text{Rh-P}} = 207 \text{ Hz}$  zu beobachten [Lit.: 54.1 ppm, 206 Hz (THF- $\text{d}_8$ )<sup>[128]</sup>].



Ferner bildete sich ein Dublett vom Dublett vom Dublett bei 26.5 ppm ( $J = 274, 133, 33 \text{ Hz}$ ), außerdem ein kleines Dublett bei 43.5 ppm ( $^1J_{\text{Rh-P}} = 204 \text{ Hz}$ ) und eines bei 60.8 ppm ( $^1J_{\text{Rh-P}} = 180 \text{ Hz}$ ). Der eingesetzte geringe Überschuss von binap führte außerdem zur Bildung der zweifach koordinierten Spezies  $[\text{Rh}(\text{binap})_2]\text{BF}_4$  (**115**) mit

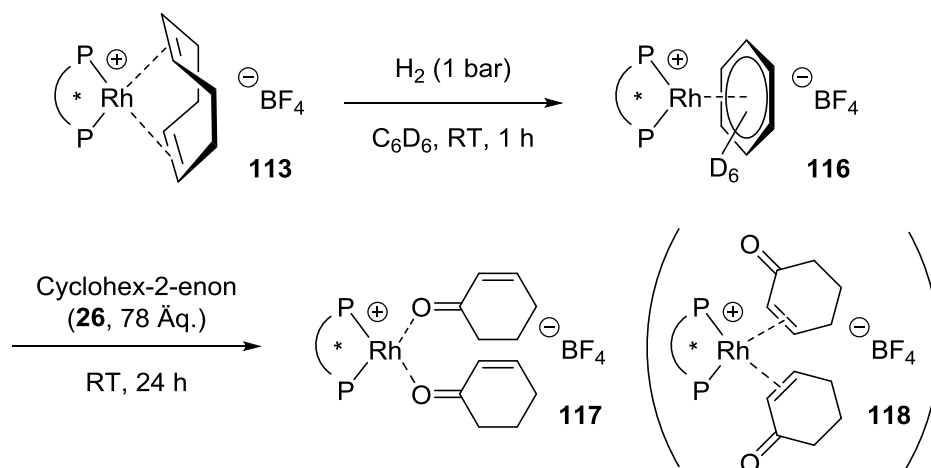


**Abbildung 26.**  $^{31}\text{P}$ -NMR (101 MHz, THF). (a)  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ , gebildet aus  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ . Schrittweise Zugabe von (b)  $\text{AgBF}_4$ , (c) Cyclohex-2-enon (**26**) und (d) Trimethylaluminium. (e) 15 h nach (d).

einem Dublett bei 25.9 ppm mit  $^1J_{\text{Rh-P}} = 138$  Hz [Lit.:  $[\text{Rh}(\text{binap})_2]\text{ClO}_4$ : 24.5 ppm, 139 Hz (Aceton- $\text{d}_6$ )<sup>[30a]</sup>]. Cyclohex-2-enon (**26**, 5 Äq. pro Rh) wurde anschließend hinzugegeben. Nach 1.5 h waren keine neuen Signale zu erkennen, es kam jedoch in diesem Zeitraum zur starken Veränderung der relativen Intensitäten der Dubletts bei 26, 54 und 61 ppm (Abbildung 26c). In diesem Zusammenhang ist es erstaunlich, dass **26** offenbar nicht in der Lage ist, THF als Liganden aus einem labilen monomeren Rhodium-Komplex in detektierbarem Umfang zu verdrängen. Nachdem das Gemisch mit Trimethylaluminium versetzt wurde und die Gasentwicklung abgeklungen war, zeigte sich nach 1 h im NMR-Spektrum analog zu Abbildung 23 wieder das Dimer  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  bei 49.1 ppm (Abbildung 26d). Weitere 15 h später war dieses fast verschwunden und die bereits oben beschriebenen Triplet-artigen Signale bei 25 und 45 ppm traten dafür in Erscheinung (Abbildung 26e). Wie ebenfalls schon zuvor festgestellt, geht das langsame Verschwinden dieses Dimers mit der 1,2-Addition einher. Eine gaschromatographisch analysierte Probe am Ende des NMR-Experiments zeigte neben Spuren von **26** eine große Menge 1-Methylcyclohex-2-enol (**27**) mit 99% *ee* und belegte damit, dass die gewünschte Reaktion stattgefunden hatte. Weitere Erkenntnisse, besonders zur Koordination des Enons an den Rhodium-Komplex, konnte dieses Experiment jedoch nicht liefern.

Ein bewährter Weg, um gezielt Lösungsmittel-koordinierte kationische Rhodium-Komplexe zu synthetisieren stammt aus dem Anwendungsbereich der homogen katalysierten Hydrierungen. Hier kommt häufig  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  (**113**) als Präkatalysator zum Einsatz, dessen cod-Ligand in der Induktionsphase hydriert wird, damit das eigentliche Substrat an Rhodium binden kann.<sup>[129]</sup> Im Rahmen ihrer Untersuchungen stellten Heller et al. durch Hydrierung von **113** in verschiedenen koordinierenden Lösungsmitteln gezielt die Solvat-Komplexe  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{thf})_2]\text{BF}_4$  (**114**),  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{aceton})_2]\text{BF}_4$ ,  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ ,  $[\text{Rh}(\text{binap})(\eta^6\text{-benzol})]\text{BF}_4$  und  $[\text{Rh}(\text{binap})(\eta^6\text{-toluol})]\text{BF}_4$  her.<sup>[128,130]</sup> Um einen durch zwei Cyclohex-2-enon-Moleküle koordinierten Komplex zu synthetisieren, konnte die Hydrierung jedoch nicht im Enon als Lösungsmittel durchgeführt werden, da dies dessen C,C-Doppelbindung reduziert hätte. Aus diesem Grund wurde die Hydrierung von **113** in  $\text{C}_6\text{D}_6$  durchgeführt, wobei als einziges Produkt der Komplex  $[\text{Rh}(\text{binap})(\eta^6\text{-C}_6\text{D}_6)]\text{BF}_4$  (**116**) gebildet wurde (Schema 33), analog zu der von Heller et al. beschriebenen nicht-deutierten Verbindung. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum erscheint **116** als Dublett bei 43.5 ppm mit  $^1J_{\text{Rh-P}} = 204$  Hz. Nach Zugabe

eines großen Überschusses Cyclohex-2-enon (**26**) und längerer Reaktionszeit bei Raumtemperatur bildeten sich eine Reihe neuer Verbindungen, von denen es sich bei einer der Minderkomponenten um **117** handeln könnte (53.4 ppm,  $^1J_{\text{Rh-P}} = 208$  Hz). Die chemische Verschiebung und Kopplungskonstante liegen im Bereich von  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{aceton})_2]\text{BF}_4$  [53.4 ppm,  $^1J_{\text{Rh-P}} = 201$  Hz (Aceton- $\text{d}_6$ )].<sup>[128]</sup> Daneben bildete sich auch **115**; **118** hingegen nicht, da die hieraus resultierenden  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale im Bereich von 25 ppm (in Analogie zur Verschiebung von **113**) fehlen. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum treten außerdem keinerlei Signale zwischen 2.5-5.7 ppm auf, was bei einer Koordination von **26** über die C,C-Doppelbindung für die dortigen Protonen jedoch zu erwarten wäre. Die weiteren aufgetretenen Signale im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum sind aus diesem Experiment nicht zuzuordnen und decken sich außerdem nicht mit denen aus vorangegangenen, weiter oben beschriebenen Untersuchungen. Auf einen  $\pi$ -Komplex der C,C-Doppelbindung in **26** und einer Rhodium/binap-Spezies, der ein wichtiges Intermediat der 1,2-Addition sein sollte (vgl. nächster Abschnitt C.II.2), fehlt damit jeder spektroskopische Hinweis.



**Schema 33.** Versuchte Darstellung eines kationischen Enon-koordinierten Komplexes.

Die bislang durchgeführten Versuche zur Analyse des Reaktionsmechanismus der 1,2-Addition weisen darauf hin, dass die gesuchten Intermediate bestenfalls in Kleinstmengen in den Reaktionsgemischen vorliegen. Anders als bei dem von Hayashi aufgeklärten Mechanismus der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition lassen sich diese nicht durch stöchiometrische Umsetzungen entsprechender Reaktanden unter den normalen Reaktionsbedingungen selektiv darstellen. Ein Grund hierfür ist möglicherweise in der relativen Stabilität der Rhodium-Phenyl- gegenüber der Rhodium-Methyl-Bindung zu

sehen. Da neben Trimethylaluminium auch Arylalanine die enantioselektive 1,2-Addition eingehen, könnte deren Einsatz in der Zukunft dieses Stabilitätsproblem umgehen. Aufgrund der komplizierteren Sachlage wurde eine Kooperation mit Prof. Dr. Ruth M. Gschwind<sup>††</sup> initiiert, deren Arbeitsgruppe über ausgewiesene Expertise in der NMR-spektroskopischen Strukturaufklärung von Katalyseintermediaten verfügt.<sup>[131]</sup>

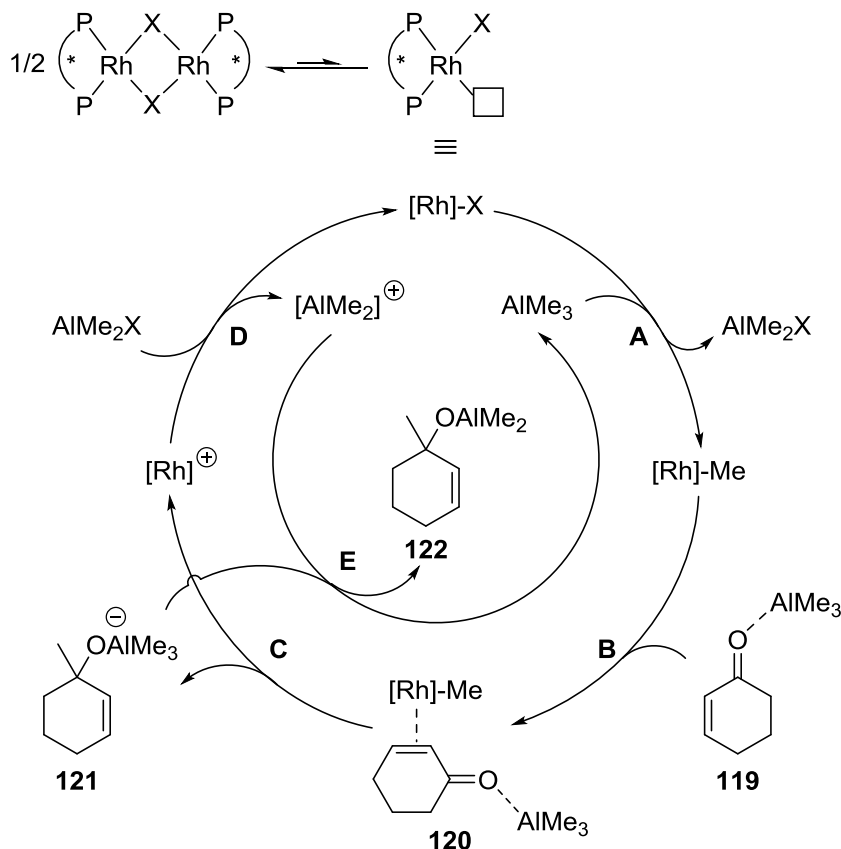
Gemeinsam mit der Regensburger Doktorandin Felicitas von Rekowski wurden parallele <sup>1</sup>H-, COSY-, NOESY-, <sup>31</sup>P- und H,P-HMBC-Experimente durchgeführt. Hier erfolgte zunächst die vollständige Zuordnung der Signale von [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> und [Rh(tol-binap)Cl]<sub>2</sub> mit späterer Zugabe von Trimethylaluminium ohne die Verwendung von Silbertetrafluoroborat. Die Experimente befinden sich jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch im Anfangsstadium, sodass ihre Aussagekraft begrenzt ist. Zusätzlich traten bislang unbekannte Signale in Erscheinung, die ggf. auf bereits anteilig zersetztes Trimethylaluminium und/oder Oxidationen der Phosphine durch Sauerstoffspuren zurückzuführen sind. Kreuzsignale im NOESY-Spektrum der Lösung aus tol-binap-Komplex und Trimethylaluminium zwischen einer carbanionischen Methylgruppe und dem Rückgrat des Liganden deuten allerdings eine Wechselwirkung der beiden Komponenten an. Zukünftige Versuche unter Verwendung von qualitativ einwandfreiem Alan und unter optimierten Inert-Bedingungen sollen mit dem [Rh(tol-binap)OMe]<sub>2</sub>-Komplex durchgeführt werden, der mit den Methoxygruppen der Gegenionen und den Methylgruppen des Liganden zusätzliche Sonden für die <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie trägt.

## II.2. Mechanistische Diskussion

Eine erste Diskussion des möglichen Reaktionsmechanismus der 1,2-Addition erfolgte durch Siewert im Rahmen seiner Dissertation.<sup>[56a]</sup> Nach seiner Auffassung überwiegen dabei die Indizien für eine Methylübertragung aus einem Rhodium-Methyl-Komplex auf das Enon analog zur Hayashi-Miyaura-Reaktion. Schema 34 zeigt Elemente dieses von Siewert vorgeschlagenen Zyklus, er wurde jedoch durch eigene Überlegungen ergänzt, die nachfolgend dargelegt werden.

---

<sup>††</sup> Institut für Organische Chemie, Fakultät für Chemie und Pharmazie, Universität Regensburg.



**Schema 34.** Vorschlag eines Reaktionsmechanismus mit Transmetallierung.

Zu Schritt A: Siewerts Vorschlag geht davon aus, dass es durch Transmetallierung mit Trimethylaluminium zur Bildung einer Rhodium-Methyl-Verbindung  $[\text{Rh}]\text{-Me}$  kommt. Dass die Transmetallierung einer Methylgruppe auf einen Rhodium/binap-Komplex prinzipiell möglich ist, wurde von ihm experimentell bewiesen (vgl. Schema 31). Entsprechende Methylkomplexe ohne Triphenylphosphin wurden allerdings bislang nicht charakterisiert. Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopische Beobachtung neuer Signale nach dem Mischen von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  (**99**) mit  $\text{AlMe}_3$  oder  $\text{MeLi}$  ist ein möglicher Hinweis auf eine solche Verbindung, doch selbst der Beweis deren Existenz belegt allein noch nicht die Involvierung von  $[\text{Rh}]\text{-Me}$  im Katalysekreislauf (vgl. die katalytische Inaktivität von Verbindung **106**). Nur die Umsetzung eines Enons mit isoliertem  $[\text{Rh}]\text{-Me}$  zum enantiomerenreinen Allylalkohol könnte hier jeden Zweifel ausräumen. Argumente, die gegen  $[\text{Rh}]\text{-Me}$  als Spezies hinter den neuen Signalen sprechen, wurden bereits im Kontext von Abbildung 19 diskutiert. Dennoch sollten diese Signale durch mehrdimensionale und ggf. Tieftemperatur-NMR-Experimente untersucht werden, wobei

parallel hierzu quantenchemische Berechnungen zur Transmetallierung sehr hilfreich wären (vgl. Ausblick, Kapitel D).

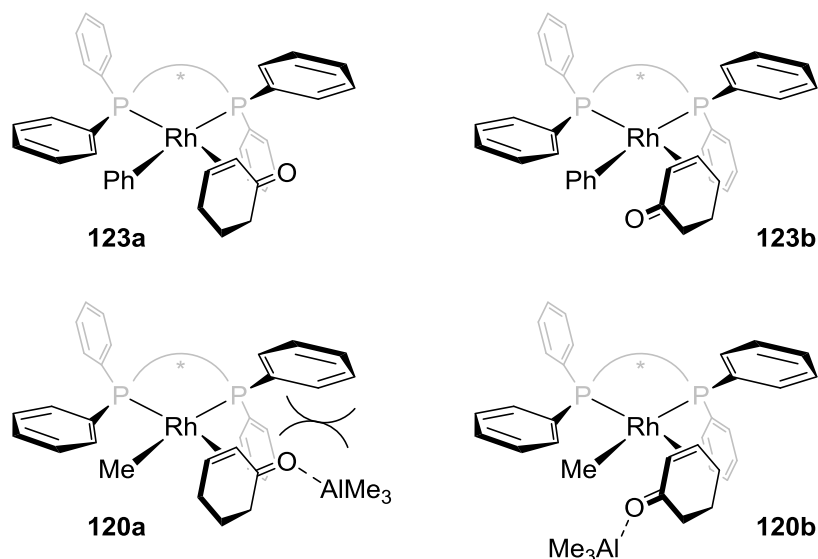
Zu Schritt B: [Rh]-Me koordiniert an die C,C-Doppelbindung eines durch  $\text{AlMe}_3$  bereits aktivierten Enons **119**. Dieser Schritt ist plausibel und notwendig, allerdings schwierig zu beweisen. Ein entsprechender  $\pi$ -Komplex ist vermutlich extrem kurzlebig und wurde auch von Hayashi in dessen Arbeiten zum Mechanismus der konjugierten Aryladdition nicht beschrieben. Dort wurde nach der Zugabe eines Enons zu [Rh]-Ph lediglich der Produktkomplex **103** detektiert (vgl. Schema 30).<sup>[103]</sup>

In diesem Schritt entscheidet sich die 1,2/1,4-Selektivität und damit vermutlich auch, von welcher der enantiotopen Seiten des Enons das Nukleophil eintritt. Für die 1,4-Addition einer Phenylgruppe an Cyclohex-2-enon (**26**) mit Rhodium/(*S*)-binap-Komplexen erklärt Hayashi die beobachtete Enantioselektivität mit der Koordination des Enons gemäß Struktur **123a** (Abbildung 27).<sup>[132]</sup> Die eingezeichnete maßgebliche sterische Wechselwirkung geht dabei von dem Phenylring in der Zeichnung oben rechts aus. Grundlegende strukturelle Parameter dieses Rhodium-Phenyl-Komplexes wurden übertragen aus einem Modell von  $\{\text{PdPh}[(R)\text{-binap}]\}^+$ , dem eine Röntgenstruktur von  $\{\text{Pd}[(R)\text{-binap}]\text{Cl}_2\}$  zugrunde liegt.<sup>[133]</sup> Hayashis Modell folgend müsste **123b** ein ebenso denkbarer  $\pi$ -Komplex sein, der jedoch nicht zur 1,4-Addition führen kann und deshalb nicht Gegenstand der bisherigen Argumentation war. Die Koordination des Enons ist ein der Addition vorgelagertes Gleichgewicht; dass in der klassischen Hayashi-Miyaura-Reaktion keine 1,2-Addition stattfindet, könnte an der schlechteren Überlappung der Grenzorbitale zwischen dem HOMO der Phenylgruppe und dem zu kleinen Orbitallappen des LUMOs am Carbonylkohlenstoff gegenüber dem am  $\beta$ -Kohlenstoff liegen.

Da Trimethylaluminium als Lewis-Säure an das Sauerstoffatom des Enons binden sollte, könnte dies zunächst die sterische Interaktion mit der Phenylgruppe von binap vergrößern, sodass eine Koordination gemäß **120b** im Vergleich zu **120a** bevorzugt sein sollte und deshalb die 1,2-Addition eintritt. Die Lewis-Säure führt außerdem zu einer Verschiebung der Elektronendichte im Enon, weshalb sich der größte Orbitalkoeffizient des LUMOs nun am Carbonylkohlenstoff befindet,<sup>[134]</sup> was die 1,2-Addition zusätzlich begünstigt. Das vorgeschlagene Strukturmodell **120b**, welches die tatsächliche (verzernte) Halbsesselgeometrie des koordinierten Enons außer Acht lässt, und somit der gesamte Mechanismus geraten allerdings an ihre Grenzen, wenn es darum geht, das schlechte



Resultat mit 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon (**74**) im Vergleich zu anderen Enonen bzw. die in Kapitel C.I.3 beschriebenen Selektivitäten zu erklären. Hierzu bräuchte es exaktere, realistischere Informationen über die Bindungsverhältnisse, die vermutlich erneut nur durch Berechnungen zugänglich sind.



**Abbildung 27.** Ursprung der Stereoselektivität der konjugierten Phenyladdition nach Hayashi<sup>[132]</sup> bei Verwendung von (*S*)-binap und daraus abgeleitete Überlegungen für die Selektivität der Methyladdition.

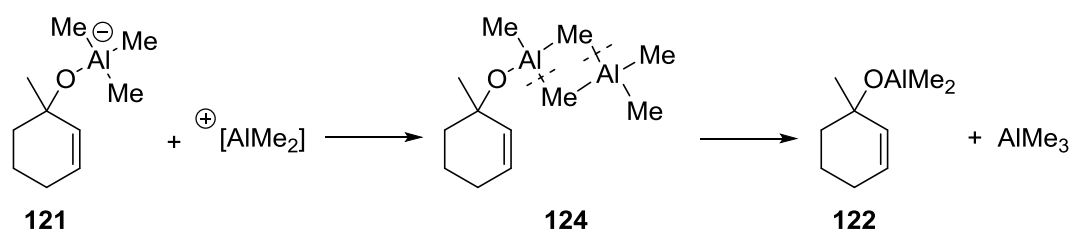
Diese Theorie lässt sich auch auf die entsprechende Reaktion mit Arylaluminium-Verbindungen übertragen: Das i.d.R. aus der Darstellung von  $\text{AlMe}_2\text{Ph}$  in der Lösung vorhandene Magnesiumsalz wirkt ebenfalls als Lewis-Säure, wodurch eine Struktur analog zu **b** begünstigt wird. Es kommt zu anteiliger 1,2-Addition. In Abwesenheit der Magnesiumsalze kann das Alan an das Enon koordinieren. Aufgrund dessen geringerer Lewis-Acidität ist der elektronische Effekt auf das LUMO jedoch geringer als bei  $\text{MgX}_2$  oder  $\text{AlMe}_3$ . Des Weiteren muss in Erwägung gezogen werden, dass neben einer repulsiven sterischen Wechselwirkung wie in Struktur **120a** auch attraktive  $\pi$ -Stacking-Effekte zwischen der Phenylgruppe von binap und der des koordinierten Alans auftreten könnten. Somit verschiebt sich das Verhältnis wieder zugunsten der 1,4-Addition. Auch die Wahl des etherischen Lösungsmittels, das als Lewis-Base zusätzlich um freie Koordinationsstellen konkurriert, kann bei der Selektivität eine Rolle spielen.<sup>[72,77]</sup> Die auf den ersten Blick überraschende Beobachtung von Alexakis et al., dass 3-Methylcyclohex-2-enon bevorzugt eine 1,4-Addition mit  $\text{AlMe}_2\text{Ph}$  eingeht,<sup>[74]</sup> lässt sich im gezeigten Modell mit

einer sterischen Abstoßung zwischen der Methylgruppe an C-3 und dem binap-Phenylring bei Koordination gemäß **120b** ebenfalls erklären. Insgesamt kommt es deshalb je nach den genauen Reaktionsbedingungen zur Verschiebung der feinen Balance zwischen 1,2- und 1,4-Addition. Wie auch in der Frage der Transmetallierung könnten quantenchemische Rechnungen zu den Strukturen **120** und **123** wertvolle Erkenntnisse liefern.

Zu Schritt C: Dieser und die nachfolgenden Schritte des Katalysekreislaufs in Schema 34 unterscheiden sich von denen aus Siewerts Dissertation. Dieser postulierte einen Rhodium-Alkoxid-Komplex als Produkt der 1,2-Addition, der entweder durch  $\text{AlMe}_2\text{X}$  zu  $[\text{Rh}]\text{-X}$  oder durch  $\text{AlMe}_3$  direkt zu  $[\text{Rh}]\text{-Me}$  und jeweils dem Dimethylaluminiumalkoholat **122** umgesetzt wird (nicht im Schema gezeigt). Angesichts der Überlegung, dass das Enon vor der 1,2-Addition bereits am Sauerstoff durch  $\text{AlMe}_3$  koordiniert sein sollte und der besonderen Stärke der Aluminium-Sauerstoff-Bindung, erscheint die Bildung eines Rhodiumalkoholats jedoch nicht plausibel. Als Alternative wird hier deshalb zunächst die Entstehung des Aluminats **121** und einer kationischen, durch THF, cod oder überschüssiges binap koordinierten Rhodium-Spezies  $[\text{Rh}]^+$  vorgeschlagen.

Zu Schritt D: Wie im Zusammenhang mit Abbildung 25 erläutert (für  $\text{X} = \text{Cl}$ ), kann  $[\text{Rh}]^+$  mit  $\text{AlMe}_2\text{X}$  zurück zum dimeren Resting State  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{X}]_2$  reagieren.

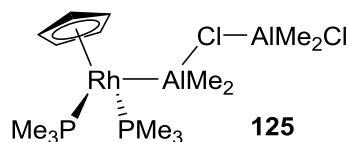
Zu Schritt E: Im Sinne eines Schlenk-Gleichgewichts könnte das resultierende  $[\text{AlMe}_2]^+$  über  $\mu$ -Methylgruppen an das Aluminat **121** binden, was in Folge zur Bildung des Aluminiumalkoholats **122** und  $\text{AlMe}_3$  führen würde (Schema 35).



**Schema 35.** Vorschlag für die Reaktion von **121** mit  $[\text{AlMe}_2]^+$ .

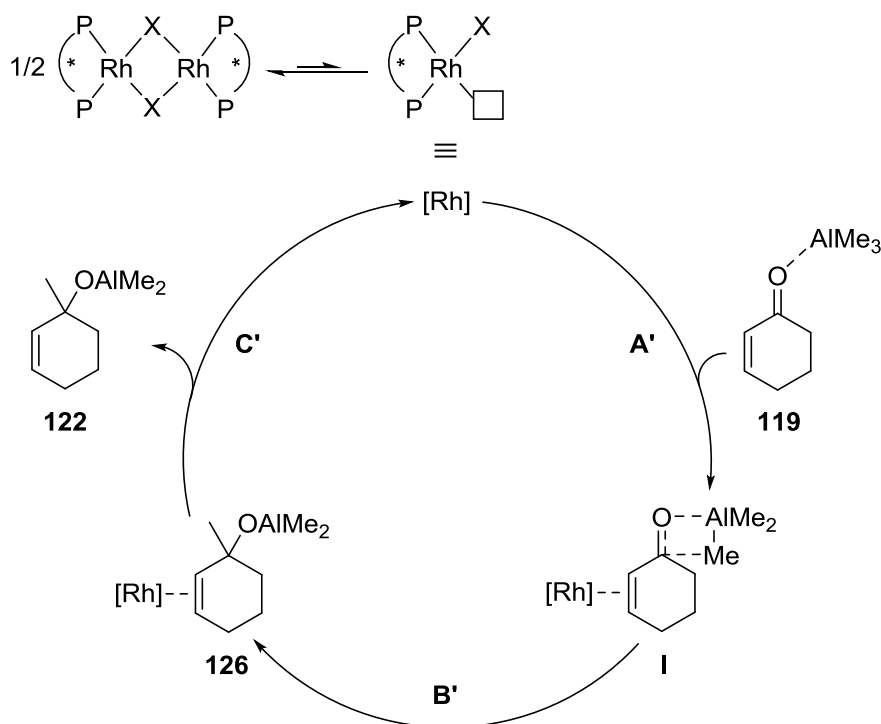
Auch Alternativen zu einem Mechanismus mit Transmetallierung der Methylgruppe von Trimethylaluminium auf den Rhodium/binap-Komplex sind denkbar. So findet sich in der Literatur ein Bericht über heterobimetallische Verbindungen zwischen Rhodium-Komplexen und Aluminiumorganen.<sup>[135]</sup> Das Rhodium ist in dieser Untersuchung allerdings durch einen Cyclopentadienyl- und zwei Trimethylphosphin-Liganden sehr

elektronenreich und die Autoren formulieren Verbindung **125** auch als „Rhodium-Komplex von  $\text{AlMe}_2^+$  mit schwach assoziiertem  $\text{AlMe}_2\text{Cl}_2^-$ -Gegenion“ (Abbildung 28). Rhodium wirkt dort eher als Lewis-basischer Ligand für Aluminium, was nicht mit der für die 1,2-Addition erforderlichen Koordination eines Enons in Einklang steht. Eine derartige Verbindung ist daher als Intermediat in der hiesigen Reaktion wohl auszuschließen.



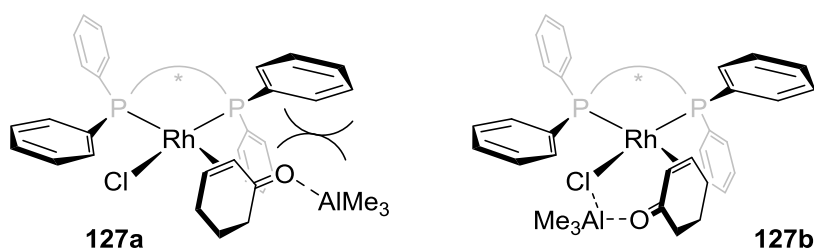
**Abbildung 28.** Kristallographisch analysierter heterobimetallischer Komplex  $[\text{CpRh}(\text{PMe}_3)_2(\text{Al}_2\text{Me}_4\text{Cl}_2)]$  von Mayer und Calabrese mit „Klavierstuhl“-Geometrie.<sup>[135]</sup>

Zuletzt besteht die Möglichkeit eines Mechanismus gänzlich ohne direkte Wechselwirkung zwischen dem Rhodium-Komplex und Trimethylaluminium (Schema 36).



In Schritt A' kommt es zur Koordination von Rhodium an die C,C-Doppelbindung des an  $\text{AlMe}_3$  gebundenen Enons **119**. Dabei wirkt  $[\text{Rh}]$  im Wesentlichen als chirale  $\pi$ -Säure,<sup>[136]</sup> die einen der beiden Halbräume an der Carbonylfunktion abschirmt (Abbildung 29). Als Erklärungsmodelle für die Enantioselektivität der Reaktion können

die Strukturen **127a** und **127b** dienen: In **127a** herrscht vermutlich eine vergleichbare sterische Abstoßung zwischen der komplexierten Carbonylgruppe und dem binap-Phenyl-ring wie in **120a**. Eine allerdings hier vermiedene elektrostatische Abstoßung zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem Chloridliganden sowie eine Verringerung des Gesamtdipolmoments könnte ggf. dennoch eine Koordination wie in **127a** gezeigt begünstigen. Alternativ hierzu wäre die Struktur **127b** denkbar, bei der Aluminium verbrückend zwischen den beiden Donoratomen wirkt. Die hieraus resultierende gesteigerte Nukleophilie der Methylgruppen würde die Aktivierungsenergie der 1,2-Addition zusätzlich absenken.



**Abbildung 29.** Modell zur Erklärung der beobachteten Enantioselektivität in der 1,2-Addition von Trimethylaluminium ohne Transmetallierung.

Die intramolekulare Übertragung der Methylgruppe kann nach der Aktivierung des Enons entweder über den hier gezeigten viergliedrigen Übergangszustand **I** verlaufen oder mit einem weiteren Äquivalent Trimethylaluminium über einen sechsgliedrigen. Nach der Addition (Schritt **B'**) kehrt der Rhodium-Produkt-Komplex **126** durch Dissoziation des Aluminiumalkoholats **122** wieder in seinen Resting State [Rh] zurück (Schritt **C'**), bei dem es sich nach den Erkenntnissen aus Kapitel C.II.1 um das Dimer [Rh(binap)X]<sub>2</sub> handelt.

Nachdem ein heterobimetallischer Komplex als Intermediat in der enantioselektiven 1,2-Addition unwahrscheinlich ist, bleibt die Frage bestehen, ob der Reaktionsmechanismus mit oder ohne Transmetallierung vonstattengeht (Schema 34 bzw. Schema 36). Obwohl bislang keines der durchgeführten Experimente einen wirklich stichhaltigen Beweis zugunsten des einen oder anderen Vorschlags lieferte, bietet die Variante mit Transmetallierung auf theoretischer Basis die schlüssigeren Erklärungen beobachteter experimenteller Befunde. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist diese Möglichkeit deshalb die plausiblere.

### III. Optimierung des Katalysatorsystems

#### III.1. Begriffe und Definitionen

Um das Ausmaß der Stoffumwandlung einer allgemeinen chemischen Reaktion zu quantifizieren, dienen im Wesentlichen drei Parameter. Der Umsatz eines Eduktes steht dabei über die Selektivität  $S$  (*cave*:  $\neq$  Enantioselektivität  $s$  aus Kapitel C.I) mit der Ausbeute eines Produkts gemäß Gleichung (6) in Korrelation:<sup>[137]</sup>

$$(6) \quad \text{Ausbeute} = \text{Umsatz} \times \text{Selektivität}$$

Während insbesondere in Synthesen im Labormaßstab eine möglichst hohe Ausbeute angestrebt wird, kann es in industriellen Anwendungen aus technischen oder ökonomischen Gründen vorteilhaft sein, Reaktionen bei noch unvollständigen Umsätzen zu beenden. Für die Selektivität gilt  $0 \leq S \leq 1$ , wobei diese auch prozentual angegeben werden kann und so eine umsatzbezogene Ausbeute liefert.<sup>[137]</sup>

Im Falle katalysierter Reaktionen sind darüber hinaus die Produktivität und die Aktivität des eingesetzten Katalysatorsystems von Interesse. Ersteres wird durch die *turnover number* (TON) angegeben. Hierbei handelt es sich um die Zahl der Katalysezyklen, die der Katalysator durchläuft, bzw. der Stoffmenge an gebildetem Produkt im Verhältnis zur Stoffmenge des Katalysators.<sup>[8b]</sup>

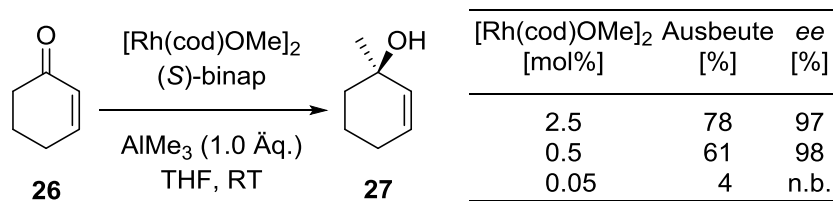
$$(7) \quad TON = \frac{n(\text{Produkt})}{n(\text{Katalysator})}$$

Die TON bestimmt damit die Kosten des Katalysators in einer Reaktion. Anhand der durchschnittlichen Anzahl der Katalysezyklen pro Zeiteinheit  $t$  – der *turnover frequency* (TOF) – wird hingegen die Aktivität ausgedrückt. Sie beeinflusst die Produktionskapazität und ist deshalb besonders für die großtechnische Anwendung relevant:<sup>[8b]</sup>

$$(8) \quad TOF = \frac{TON}{t} [h^{-1}]$$

### III.2. Voruntersuchungen

Ein Nachteil der zuvor beschriebenen enantioselektiven 1,2-Addition von Trimethylaluminium war die mit 2.5 mol% der dimeren  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{X}]_2$ -Komplexe relativ hohe Katalysatorbeladung. Bei anfänglichen Versuchen von Siewert diese zu verringern, brach die Ausbeute des Allylalkohols **27** mit 0.5 mol% zunächst deutlich ein, mit 0.05 mol% kam die Reaktion fast gänzlich zum Erliegen (Schema 37).<sup>[64]</sup>

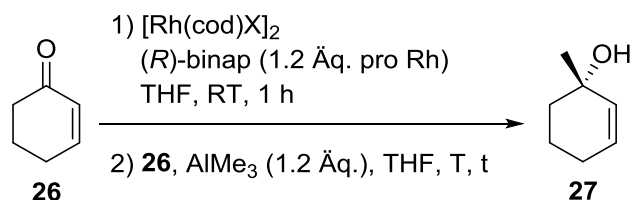


**Schema 37.** Gaschromatographisch bestimmte Ergebnisse der 1,2-Addition mit verschiedenen Katalysatorbeladungen nach Siewert.<sup>[64]</sup>

Zu Beginn der praktischen Arbeiten zu dieser Dissertation galt es, den bislang nicht verwendeten Komplex  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$  als Präkatalysator zu testen, um ein vollständigeres Bild über den Einfluss des verbrückenden Anions zu erlangen. Hierzu wurden parallel Umsetzungen mit 0.5 mol%  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{X}]_2$  ( $\text{X} = \text{OMe}, \text{OH}, \text{Cl}$ ) durchgeführt (Tabelle 14). Anders als bei Siewert wurde mit 1.2 Äq.  $\text{AlMe}_3$  ein leichter Überschuss eingesetzt und  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$  wurde nicht selbst synthetisiert, sondern aus dem Handel bezogen. So ergab sich für diesen Komplex zwar mit 67% eine vergleichbare Ausbeute (Eintrag 1, vgl. Schema 37), allerdings konnte die zuvor für vollständigen Umsatz beschriebene Reaktionszeit von 2.5 h nicht reproduziert werden.<sup>[56a]</sup> Nach 2 h wurde ein Umsatz von 64% ermittelt und erst nach Reaktion über Nacht war **26** komplett konsumiert. Die Reaktionsgeschwindigkeit war mit  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$  noch geringer, nach Reaktion über Nacht war jedoch auch hier der Umsatz bei einer Ausbeute von 45% vollständig (Eintrag 2).  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , das sich bei Siewert mit 2.5 mol% Beladung noch als unterlegen erwies, schnitt in der vorliegenden Arbeit herausragend ab. Nach 2 h wurden vollständiger Umsatz und 85% Ausbeute bestimmt (Eintrag 3). Letztere stimmt mit dem überein, was Siewert mit 2.5 mol% desselben Katalysators erhielt und übersteigt das Ergebnis des  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ -Komplexes bei Raumtemperatur (vgl. Schema 37). Das für diesen dargelegte Absinken der Ausbeute tritt mit  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  erst bei noch niedrigeren Beladungen auf (Eintrag 4). Bekanntermaßen ist die Reaktionstemperatur ein wichtiger

Parameter, dessen Verringerung auf 0 °C bzw. –20 °C für die Umsetzungen mit dem Chlorid-überbrückten Dimer als eher nachteilig beschrieben ist.<sup>[64]</sup> Aus diesem Grund wurde die 1,2-Addition bei 50 °C untersucht, mit einer Ausbeute von 70% konnte die Durchführung bei Raumtemperatur jedoch nicht übertroffen werden (Eintrag 5).

**Tabelle 14.** Vergleichende Experimente zum Präkatalysator.



Eintrag	X, mol%	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	Ausbeute [%]	ee [%]	S	TON
1	OMe, 0.5	RT	20	99	67	99	0.68	67
2	OH, 0.5	RT	20	97	45	99	0.46	45
3	Cl, 0.5	RT	2	98	85	99	0.87	85
4	Cl, 0.1	RT	28	91	29	98	0.32	145
5	Cl, 0.5	50	0.5	98	70	99	0.71	70
6	OMe, 2.5	0	24	97	77	99	0.79	15
7	„OMe“ <sup>[a]</sup> , 2.5	0	18	96	83	>99	0.86	17

Ausbeute und ee per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen. <sup>[a]</sup> Produkt aus der versuchten Darstellung von [Rh(cod)OMe]<sub>2</sub>.

Das Ergebnis in Eintrag 1 ist inkonsistent zu dem von Siewert berichteten bezüglich der erforderlichen Reaktionszeit. Daher sollte [Rh(cod)OMe]<sub>2</sub> analog zu dessen Arbeiten nach einer Literaturvorschrift<sup>[138]</sup> selbst synthetisiert werden. In mehreren Versuchen gelang es trotz einer vermeintlich trivialen Durchführung jedoch nicht, ein Produkt zu isolieren, das laut NMR-Spektrum zweifelsfrei das gewünschte war. Stattdessen schien es sich um ein Gemisch unterschiedlich verbrückter cod-Komplexe zu handeln. Die spektroskopische Untersuchung einer noch in der Arbeitsgruppe vorhandenen älteren synthetisierten Charge zeigte außerdem, dass diese die Methoxid-verbrückte Spezies ebenfalls nur als sehr kleinen Anteil enthielt. Das erhaltene Produkt wurde dennoch in einer Vergleichsreaktion gegen den gekauften [Rh(cod)OMe]<sub>2</sub>-Komplex getestet und lieferte eine höhere Ausbeute an **27** als letzterer (Einträge 6 und 7). Da allerdings mit

beiden Katalysatoren die exzellenten 97% Ausbeute von Siewert nicht reproduziert werden konnten, scheint fraglich zu sein, was in dessen Reaktionen tatsächlich die katalytisch offensichtlich hochaktive Spezies war. In Folge dieser Ergebnisse wurden die bereits in Kapitel C.I vorgestellten Versuche zur kinetischen Racematspaltung und alle weiteren Experimente mit kommerziell erworbenem  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  durchgeführt.

### *III.3. Silbersalze als potente Additive*

Teile der nachfolgenden Kapitel wurden bereits vorab publiziert: A. Kolb, W. Zuo, J. Siewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16366-16373.<sup>[114]</sup>

In den NMR-spektroskopischen Experimenten (Kapitel C.II.1) wurde beobachtet, dass während des Verlaufs der enantioselektiven 1,2-Addition von Trimethylaluminium der größte Teil der phosphorhaltigen Verbindungen der dimere  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ -Komplex ist. Um diesen katalytisch inaktiven *resting state* verfügbar zu machen, wurde Silbertetrafluoroborat zugesetzt. Trotz der raschen Rückbildung des Dimers nach dem eigentlichen Start der Addition durch Zugabe von Trimethylaluminium war die katalytische Aktivität deutlich erhöht. Silbersalze, meist mit schwach koordinierenden Anionen, werden in der Übergangsmetallkatalyse regelmäßig eingesetzt, wenn es darum geht zur Schaffung freier Koordinationsstellen Halogenidliganden auszufällen.<sup>[139]</sup>

Für die Untersuchungen zur Optimierung des Katalysatorsystems wurde als Substrat anstelle des unsubstituierten Cyclohex-2-enons (**26**) 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) verwendet. Wie in Tabelle 1, Eintrag 2 auf Seite 28 bereits dargelegt, sind hohe Ausbeuten mit diesem Edukt möglich, die Umsetzungen verlaufen aber deutlich langsamer und lassen sich deshalb detaillierter verfolgen. In diesem Abschnitt der Arbeit wurden im Zuge der Verringerung der Katalysatorbeladung mitunter sehr kleine Mengen der Rhodium-Komplexe ( $\approx 1$  mg) und des Liganden eingesetzt. Da sich das Ausmaß des experimentellen Fehlers naturgemäß umgekehrt proportional zur Ansatzgröße verhält, wurden die letztendlich ausschlaggebenden Versuche mehrmals durchgeführt und in den Tabellen durch Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Zu beachten ist außerdem, dass in Tabelle 15, Spalte 2 die tatsächliche Menge an in den Reaktionen enthaltenem Rhodium und nicht die Menge an dimerem Präkatalysator angegeben ist.



Bei Verwendung von 5 mol% Rhodium (= 2.5 mol% Dimer) verlief die 1,2-Addition mit einer sehr guten Ausbeute von 91% und einem exzellentem Enantiomerenüberschuss von 97% (Tabelle 15, Eintrag 1, Seite 89). Wurde die Menge an Rhodium auf 1 mol% verringert, verlief die Reaktion trotz stark erhöhter *turnover number* und *frequency* erwartungsgemäß insgesamt langsamer und mit schlechterer Ausbeute. Nach 2 h bei 60 °C waren erst ca. drei Viertel von **72** umgesetzt. Bemerkenswert war hier, dass die Reaktion zwar innerhalb von 24 h zum vollständigen Umsatz führte, die Ausbeute nach 2 h aber nur noch marginal stieg (Eintrag 2).

Die katalytisch aktive Spezies schien also nach 2 h unter diesen Bedingungen fast komplett verbraucht worden zu sein und die anschließende Zersetzung des Edukts wirkte sich nachteilig auf Gesamtselektivität und TOF aus. Wurde nach der Bildung von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  Silbertetrafluoroborat hinzugegeben um  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  zu generieren und dann mit dem Enon **72** und Trimethylaluminium die 1,2-Addition gestartet, konnte unter Erhöhung von TON und TOF mit nur 1 mol% Rhodium eine Ausbeute von 88% **73** erzielt werden (Eintrag 3). Die weitere Halbierung der Katalysatorbeladung auf 0.5 mol% Rhodium führte zwar zu einem zusätzlich leichten Anstieg der TON und TOF, allerdings auf Kosten der Enantioselektivität, der Ausbeute und insbesondere der Reproduzierbarkeit (Einträge 4 und 5).

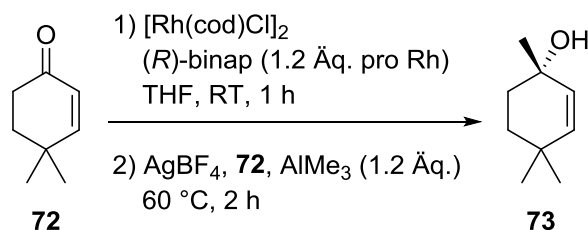
Interessanterweise lieferten hier die Reaktionen mit und ohne Silbersalz praktisch gleich hohe Ausbeuten. Ein größerer Überschuss Silbertetrafluoroborat von 5 Äq. pro Rhodium bzw. Chlorid ließ die Selektivität bezüglich der 1,2-Addition stark einbrechen; die Reaktion verlief außerdem annähernd racemisch (Eintrag 6). Dies dürfte jedoch nicht auf die Bildung eines Silber-binap-Komplexes<sup>[140]</sup> zurückzuführen sein, da sich in Abwesenheit des Rhodium-Präkatalysators nur noch Kleinstmengen von **73** bildeten (Eintrag 7). Als *a priori* monomerer Präkatalysator wurde  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  mit einer Beladung von 1 mol% zu diesem Vergleich hinzugezogen. Mit einer Ausbeute von 75% an **73** blieb das Ergebnis zwar hinter dem von Eintrag 3 zurück (Eintrag 8), in der direkten Gegenüberstellung mit  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (vgl. Eintrag 2) wurden mit der monomeren Spezies allerdings an diesem Substrat, anders als bei **26**,<sup>[64]</sup> bessere Ergebnisse erzielt. Der monomere Präkursor  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  weist gegenüber dem Chlorid-überbrückten Dimer 2 Äq. cod pro Rh auf. Eine Kombination aus *in situ*-Aktivierung mit dem Silbersalz und einer erhöhten cod-Menge wirkte sich hingegen negativ auf die Selektivität der Reaktion aus (Eintrag 9).

Um zu testen, ob dieser größere Überschuss eines freien Liganden im Reaktionsgemisch für die beobachtete inhibierende Wirkung verantwortlich ist, wurde der folgende Versuch mit  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  durchgeführt (Eintrag 10). Das hier beim Ligandenaustausch mit binap freigesetzte Ethen entwich größtenteils aus der Lösung, ein evtl. verbliebener Rest sollte als nicht-chelatisierender schwacher Ligand weniger störend gewesen sein. Mit einer Ausbeute von 78% und einem Enantiomerenüberschuss von 93% konnte das Ergebnis aus Eintrag 3 jedoch ebenfalls nicht übertroffen werden. Um die Rückbildung des dimeren Komplexes gemäß Gleichung 3 (Seite 71) bei Zugabe von Trimethylaluminium zum Reaktionsgemisch zu vermeiden, wurde in einem weiteren Versuch das Katalysatorgemisch vom ausgefallenen Silberchlorid befreit. Entgegen der Erwartung ließ die Aktivität und damit TON und TOF, sowie die Selektivität gegenüber der Silberchlorid-haltigen Reaktion nach (Eintrag 11). Somit lässt sich festhalten, dass das für die 1,2-Addition von Trimethylaluminium verwendete Katalysatorsystem sehr empfindlich auf die in den Gemischen vorhandenen Mengen an  $\text{cod}$  und Chloridionen<sup>[141]</sup> reagiert. Der Spielraum zwischen Stabilisierung (= Inaktivität) und Aktivität der Rhodium-Komplexe scheint zwar relativ klein, jedoch mit den Bedingungen aus Eintrag 3 exakt getroffen zu sein.

Wenngleich die hohe Reaktionstemperatur ein Spezialfall bei 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) als Substrat ist, wurde untersucht, ob die Reaktion hieran auch bei einer tieferen Temperatur ablaufen würde. Bei Raumtemperatur wurde ein mit 60 °C vergleichbar gutes Ergebnis erhalten, natürlich auf Kosten einer deutlich längeren Reaktionszeit (Eintrag 12). Als eine mögliche Ursache für die gesteigerte Reaktivität bei Verwendung von Silbertetrafluoroborat wurde das intermediär entstehende Dimethylaluminiumchlorid als stärkere Lewis-Säure in Erwägung gezogen (vgl. Gleichung 2, Seite 69). Dies kann entsprechend der vorhandenen Chlorid-Ionen maximal in einem Anteil von 1 mol% in der Reaktionsmischung enthalten sein. Ein Experiment unter Verwendung von 1.0 Äq. Trimethylaluminium und 0.2 Äq. (20 mol%) Dimethylaluminiumchlorid lieferte allerdings kein besseres Ergebnis, sodass dieser Parameter scheinbar vernachlässigt werden kann (Eintrag 13). Die hieraus bei der Reaktion mit dem kationischen-Rhodium-Komplex (vgl. Gleichung 3, Seite 71) entstehende Dimethylaluminium-Spezies (spekulativ:  $[\text{Me}_2\text{AlBF}_4]$ ) käme letztlich noch als Lewis-saurer Co-Katalysator in Frage, was jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht experimentell überprüft

wurde. Als Alternative zu freiem  $\text{AlMe}_3$  ist das DABCO-Addukt<sup>[64,108]</sup> in Kombination mit dem Silbersalz aufgrund einer sehr geringen Selektivität nicht geeignet (Eintrag 14).

**Tabelle 15.** Optimierung des Katalysatorsystems durch Zugabe von  $\text{AgBF}_4$ .



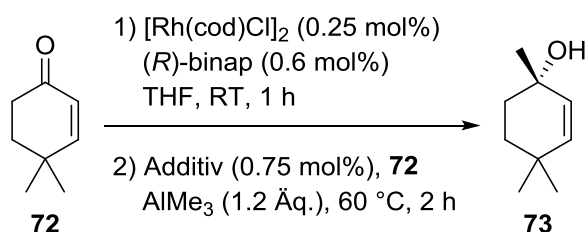
Eintrag	„Rh“ [mol%] <sup>[a]</sup>	$\text{AgBF}_4$ [mol%]	Umsatz [%]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	<i>S</i>	TON	TOF [h <sup>-1</sup> ]
<b>1</b>	5	0	91	91	97	1.0	18	9
<b>2</b>	1	0	73±2 <sup>[b]</sup>	64±2 <sup>[b]</sup>	97±1	0.87	64 <sup>[b]</sup>	32 <sup>[b]</sup>
<b>3</b>	1	1.5	97±1	88±1	97±1	0.91	88	44
<b>4</b>	0.5	0	58±2	47±8	89±1	0.81	94	47
<b>5</b>	0.5	0.75	73±16	47±13	93±2	0.64	94	47
<b>6</b>	0.5	2.5	64	23	5	0.36	46	23
<b>7</b>	0 <sup>[c]</sup>	1.5	28	6	n.b.	0.21	-	-
<b>8</b>	1 <sup>[d]</sup>	0	94±1	75±1	96±1	0.80	75	38
<b>9<sup>[e]</sup></b>	1	1.5	95	61	95	0.64	61	31
<b>10</b>	1 <sup>[f]</sup>	1.5	97±0	78±1	93±1	0.80	78	39
<b>11<sup>[g]</sup></b>	1	1.5	93	72	95	0.77	72	36
<b>12<sup>[h]</sup></b>	1	1.5	96	89	97	0.93	89	3
<b>13<sup>[i]</sup></b>	1	1.5	98	88	97	0.90	88	44
<b>14<sup>[j]</sup></b>	1	1.5	98	20	97	0.20	20	7

Umsatz, Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen. Werte mit Standardabweichung sind Mittelwerte aus 3-4 Versuchen. <sup>[a]</sup> Tatsächliche Stoffmenge an Rh. <sup>[b]</sup> Nach 24 h: 97% Umsatz, 68% Ausbeute, *S*: 0.70, TON: 68, TOF: 3 h<sup>-1</sup>. <sup>[c]</sup> Ohne „Rh“, jedoch mit 1.2 mol% binap. <sup>[d]</sup>  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  als Präkatalysator. <sup>[e]</sup> Zusätzlich 3 mol% cod. <sup>[f]</sup>  $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$  als Präkatalysator. <sup>[g]</sup> Katalysatorlösung vom ausgefallenen  $\text{AgCl}$  befreit. <sup>[h]</sup> Temperatur: RT, Zeit: 29 h. <sup>[i]</sup> 1.0 Äq.  $\text{AlMe}_3$  und 0.2 Äq.  $\text{AlMe}_2\text{Cl}$ . <sup>[j]</sup> Verwendung von 1.2 Äq. DABCO · 2  $\text{AlMe}_3$ , Zeit: 3 h.

Mit diesen Erkenntnissen sollte im Folgenden, ausgehend vom *in situ* hergestellten  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ , der Einfluss unterschiedlicher Additive zur Chlorid-Fällung analysiert werden. Die Verwendung von Natrium- als Alternative zu Silber-tetrafluoroborat

scheiterte an dessen sehr geringer Löslichkeit in THF, NaBARF schied aus Kostengründen aus. Zur Untersuchung anderer Silbersalze wurden die Reaktionen mit einer Katalysatorbeladung von 0.5 mol% Rhodium durchgeführt (vgl. AgBF<sub>4</sub>: Tabelle 15, Eintrag 5). Das Hexafluoroantimonat sowie Hexafluoroarsenat lieferten nur sehr geringe Selektivitäten von <0.4 und geringe *turnover*-Zahlen (Tabelle 16, Einträge 1 und 2). Bei Verwendung des Perchlorats verbesserten sich diese Werte leicht, allerdings auf Kosten der optischen Reinheit von **73** (Eintrag 3). Da die Enantiomerenüberschüsse in den Einträgen 1–3 mit weniger als 90% deutlich unterdurchschnittlich ausfielen, wurde auf die mehrmalige Wiederholung der einzelnen Experimente hier verzichtet. Silberhexafluorophosphat erwies sich als das Additiv, welches die Aktivität am deutlichsten steigerte und mit 98 die höchste aller bestimmten TONs lieferte. Dies ging jedoch mit einer Selektivität von lediglich 0.58 einher (Eintrag 4). Das Trifluoracetat und das Triflimid zeigten Selektivitäten im Bereich des Tetrafluoroborats, allerdings bei signifikant schlechteren TONs und TOFs (Einträge 5 und 6).

**Tabelle 16.** Screening verschiedener Silbersalze.



Eintrag	Additiv	Umsatz [%]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	<i>S</i>	TON	TOF [h <sup>-1</sup> ]
<b>1</b>	AgSbF <sub>6</sub>	54	20	86	0.37	40	20
<b>2</b>	AgAsF <sub>6</sub>	45	17	83	0.38	34	17
<b>3</b>	AgClO <sub>4</sub>	44	24	68	0.55	48	24
<b>4</b>	AgPF <sub>6</sub>	84±2	49±7	90±2	0.58	98	49
<b>5</b>	AgO <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub>	49±6	33±6	91±1	0.67	66	33
<b>6</b>	AgNTf <sub>2</sub>	58±1	36±3	89±2	0.62	72	36
<b>7</b>	AgOTf	56±3	48±7	92±2	0.86	96	48
<b>8</b> <sup>[a]</sup>	AgOTf	82±2	79±2	97±1	0.96	79	40

Umsatz, Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen. <sup>[a]</sup> Mit 0.5 mol% [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>, 1.2 mol% (*R*)-binap und 1.5 mol% AgOTf.

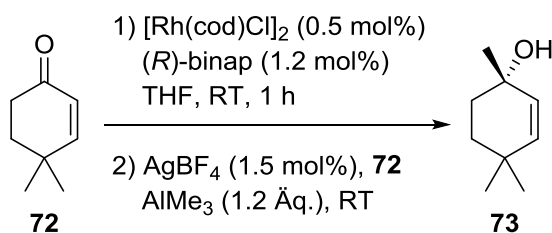
Die 1,2-Addition unter Zusatz von Silbertriflat lieferte bei 0.5 mol% Katalysatorbeladung eine ausgezeichnete Selektivität und Aktivität, die der des Tetrafluoroborats überlegen war (Eintrag 7). Aus diesem Grund wurde die Reaktion anschließend mit 1 mol% Rhodium durchgeführt. Hiermit konnte die Selektivität bis auf ausgezeichnete 0.96 erhöht werden (Eintrag 8), TON und TOF lagen jedoch etwas niedriger als bei der entsprechenden Umsetzung mit Silbertetrafluoroborat.

Sowohl mit Silbertetrafluoroborat als auch mit -triflat wurden demnach Additive gefunden, welche es erlauben die Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium mit lediglich einem Fünftel der ursprünglichen Katalysatorbeladung unter Beibehaltung der sehr guten Ausbeute und des exzellenten *ee* durchzuführen. Silbertriflat ist aufgrund seiner herausragenden Selektivität aus synthetischer Sicht leicht im Vorteil. Für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Reihenuntersuchungen stellte es sich jedoch als Manko heraus, dass die hiervon hergestellten Maßlösungen in THF deutlich instabiler waren als die des Tetrafluoroborats. Während sich letzteres zumindest über mehrere Wochen unzersetzt in Lösung lagern ließ, entstand bei ersterem trotz Braunglaskolben bereits nach wenigen Stunden ein schwarzer Niederschlag. Für die folgenden Versuche wurde aus diesem Grund stets das Tetrafluoroborat verwendet.

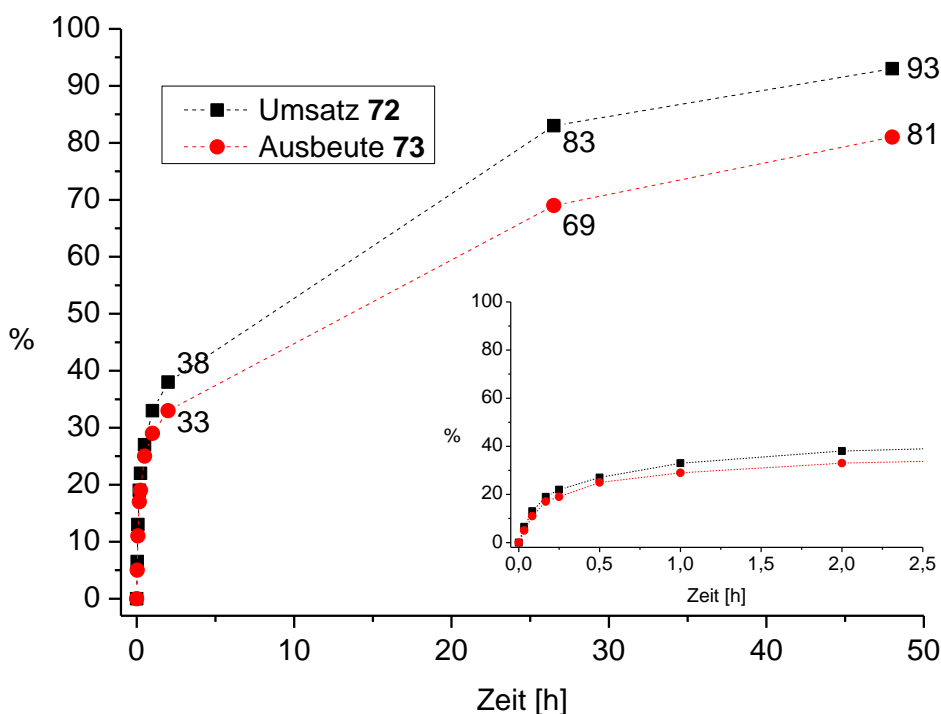
### *III.4. Untersuchungen zur Inhibierung der 1,2-Addition*

Wurden in den o.g. Reaktionen nach wenigen Minuten erste Proben entnommen, zeigten diese bereits überraschend hohe Umsatz- und Ausbeutewerte. Um – insbesondere in der Anfangsphase – eine hohe Auflösung des Reaktionsverlaufs zu erzielen, wurde die 1,2-Addition an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur durchgeführt und gaschromatographisch ausgewertet (Schema 38 und Abbildung 30). Hierbei bestätigte sich der zuvor gewonnene Eindruck: Die anfangs hohe Reaktionsgeschwindigkeit nahm bei ca. 30% Umsatz deutlich ab, wobei sich der Kurvenverlauf allerdings nicht asymptotisch einem Ende der Reaktion bei ca. 40% Umsatz näherte. Stattdessen lief die Reaktion mit konstant geringer Geschwindigkeit bis zu >90% Umsatz weiter. Durch die häufige Probenentnahme in den nachfolgend gezeigten Experimenten kann nicht ausgeschlossen werden, dass kleinste Mengen an Luft und damit Sauerstoff oder Wasser in die Reaktionsgefäße gelangten. Wenngleich die Umsatz- und Ausbeutewerte deshalb

nicht uneingeschränkt belastbar sein könnten, sollte ein qualitativer Vergleich der Kurvenverläufe dennoch möglich sein.



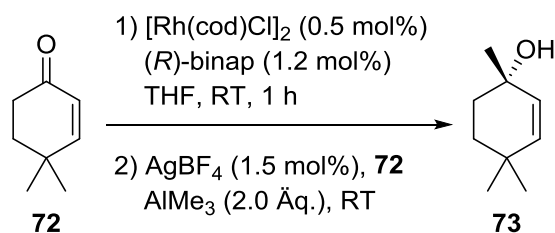
**Schema 38.** Rhodium-katalysierte 1,2-Addition mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur.



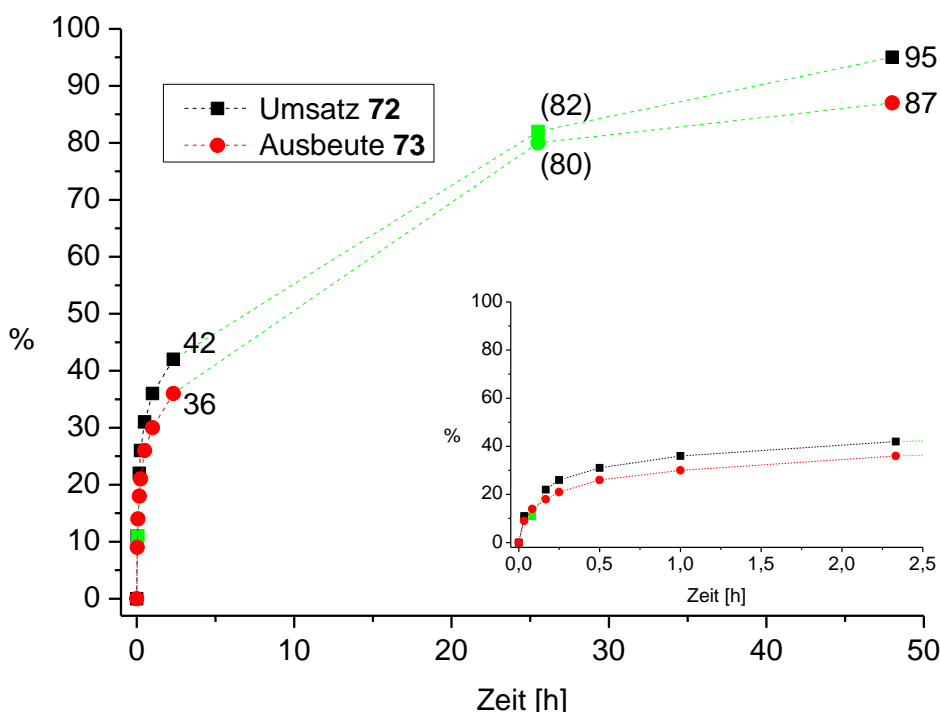
**Abbildung 30.** Reaktionsverlauf der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur gemäß Schema 38. Werte per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.

Die Verwendung eines größeren Überschusses Trimethylaluminium beeinflusste den qualitativen Reaktionsverlauf nicht (Schema 39 und Abbildung 31). Lediglich in den allerersten Minuten war eine Steigerung der Reaktivität zu beobachten; nach 2 min waren Umsatz und Ausbeute im Versuch mit 2.0 Äq. fast doppelt so hoch wie mit 1.2 Äq. des Reagenzes. Durch Zusetzen eines weiteren Äquivalents Trimethylaluminium nach 16 min zu einer bereits mit 1.2 Äq. gestarteten Reaktion konnte darüber hinaus keine erneute

Beschleunigung beobachtet werden (Kurvenverlauf siehe Anhang, Kapitel G.V). Der Überschuss an Alan scheint somit nicht der wesentliche Faktor zu sein.



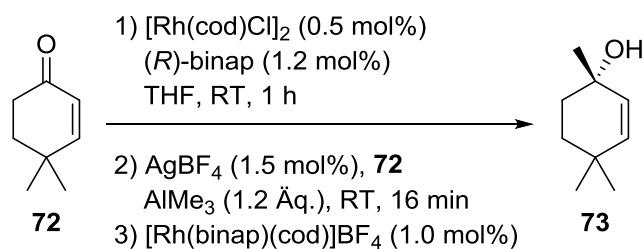
**Schema 39.** Rhodium-katalysierte 1,2-Addition mit 2.0 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur.



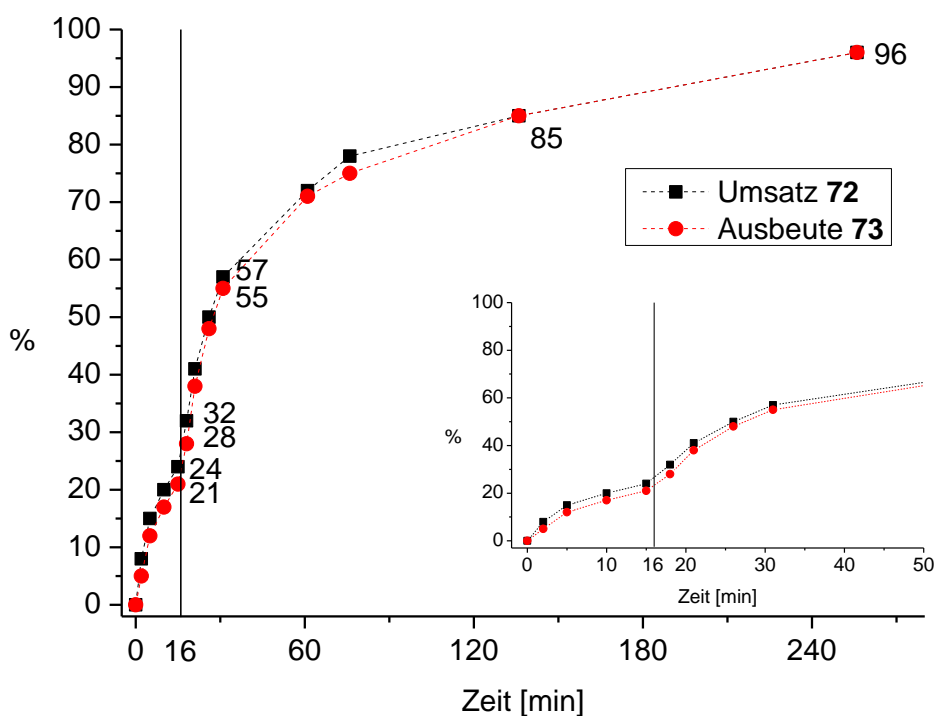
**Abbildung 31.** Reaktionsverlauf der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition mit 2.0 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur gemäß Schema 39. Werte per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen, farblich markiert sind potentielle Ausreißer.

Wurde dagegen anstelle von Trimethylaluminium nach 16 min Reaktionszeit weiteres Rhodium in Form von 1.0 mol%  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  zugegeben, ließ sich eine deutliche Beschleunigung der Reaktion beobachten (Schema 40 und Abbildung 32). Die Zunahme des Umsatzes um 8% und der Ausbeute um 7% in den 3 min zwischen den Messpunkten bei 15 bzw. 18 min entspricht ungefähr der Reaktivität in den ersten Minuten. Durch die

nun verdoppelte Katalysatorbeladung ist neben der Geschwindigkeit auch die Selektivität der Reaktion höher als in den vorherigen Experimenten.



**Schema 40.** Rhodium-katalysierte 1,2-Addition mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur mit Zugabe von 1.0 mol%  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  nach 16 min.

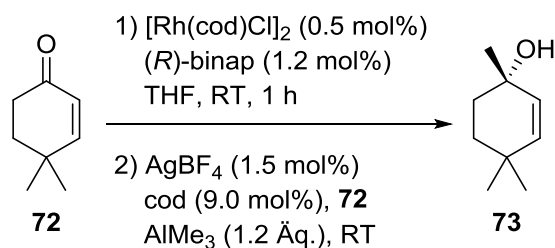


**Abbildung 32.** Reaktionsverlauf der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur mit Zugabe von 1.0 mol%  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  nach 16 min gemäß Schema 40. Werte per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.

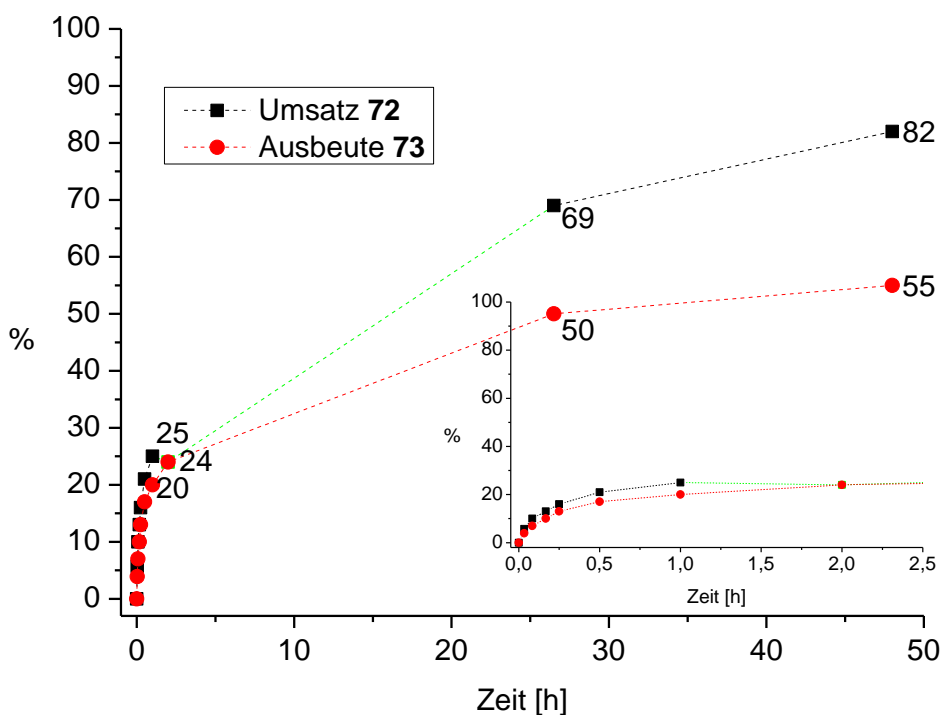
Der bereits in Tabelle 15, Einträge 8 und 9 beschriebene inhibierende Effekt einer größeren Menge cod auf das Katalysatorsystem wurde unter zeitaufgelöster Reaktionskontrolle verifiziert und bekräftigt (Schema 41 und Abbildung 33). Aufgrund der nicht identischen Reaktionsbedingungen sind die absoluten Zahlen dieser Versuche



zwar nicht vergleichbar. Jedoch wurde hier – bedingt durch 9 mol% zusätzliches cod – eine nochmals deutlich langsamere Umsetzung beobachtet (vgl. Schema 38 und Abbildung 30). Da cod mit dem Substrat **72** um Koordinationsstellen am Katalysator konkurriert, ist dies nicht überraschend. Die Selektivität *S* beträgt für den letzten Messwert 0.67, womit sie in etwa mit der aus Tabelle 15, Eintrag 9 (3 mol% zusätzliches cod) übereinstimmt.



**Schema 41.** Rhodium-katalysierte 1,2-Addition mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur in Gegenwart von 9.0 mol% cod.

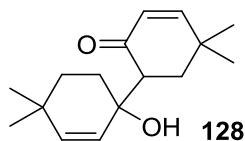


**Abbildung 33.** Reaktionsverlauf der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur in Gegenwart von 9.0 mol% cod gemäß Schema 41. Werte per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen, ein als Ausreißer gewerteter Messwert wurde farblich markiert.

Wie diese zeitaufgelöst analysierten Experimente zeigten, laufen die 1,2-Additionen in den ersten Minuten der Umsetzungen mit sehr hohen Geschwindigkeiten ab, die jedoch rasch abnehmen. Die Menge an in der Lösung enthaltenem Trimethylaluminium scheint hierfür nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Weder ein von Beginn an größerer Überschuss noch die Zugabe eines weiteren Äquivalents nach dem Abflachen des Kurvenverlaufs führten zu dessen qualitativer Änderung. Eine erneute Beschleunigung der Reaktion trat allerdings ein, wenn zusätzlicher Katalysator eingebracht wurde.

Die Rolle von cod als inhibierendem Bestandteil der Reaktionslösung wurde manifestiert. In Analogie zum Einfluss des Gehalts von Chloridionen leidet neben der Reaktionsgeschwindigkeit auch die Selektivität der Umsetzungen unter dessen Überschuss gegenüber Rhodium, wobei andererseits eine gewisse Mindestmenge ebenfalls nicht unterschritten werden sollte (vgl. Tabelle 15).

Auffällig in den Tabellen 15 und 16 sind die Umsatzwerte, die auch nach längeren Reaktionszeiten nur selten 100% erreichen. Die Ursache hierfür liegt offenbar in einer Nebenreaktion: Aus einigen Reaktionsgemischen wurde nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie in <5% Ausbeute das dimere Aldol-Produkt **128** isoliert (Abbildung 34). Mutmaßlich rührt dies aus einer partiellen Bildung eines Dimethylaluminium-Enolats von **72**. Während sich **128** durch NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie identifizieren ließ, unterlief es bei versuchter gaschromatographischer Analyse – wahrscheinlich bereits im Injektorblock – einer Retro-Aldol-Reaktion und eluierte ausschließlich als 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**).



**Abbildung 34.** Dimeres Nebenprodukt **128** der 1,2-Addition von Trimethylaluminium.

Es galt zu prüfen, in welchem Umfang diese, der Gaschromatographie verborgene, Dimerisierung simultan zur gewünschten enantioselektiven 1,2-Addition eintritt. Die Phase des vergleichsweise linearen Anstiegs von Umsatz und Ausbeute ab Werten von ca. 20-30% dieser Parameter könnte auf ein vorgelagertes Gleichgewicht zwischen **72** und **128** hindeuten. Zur exakten Quantifizierung des Dimers unter den Reaktionsbedingungen wurde erneut eine Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und nach 3 h



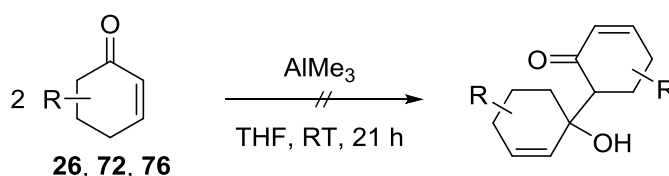
$$(9) \quad \text{Umsatz} = (1.00 + 2 \times 0.12) / (1.00 + 2 \times 0.12 + 0.84) = 60\%$$

Dabei sind an Dimer **128** entstanden:

$$(10) \quad (0.12/1.12) \times 0.60 = 6.4\%.$$

Somit liegt nur ein kleiner Teil des eingesetzten Enons in der dimeren Form vor und diese reversible Nebenreaktion sollte keinen großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der enantioselektiven 1,2-Addition haben. Da diese 6.4% an **128** in der gaschromatographischen Analyse als **72** erscheinen, sollte diese einen vermeintlichen Umsatz von  $60\% - 12.8\% \approx 47\%$  anzeigen. Tatsächlich wurden aus derselben Probe 49% Umsatz gegen den internen Standard Mesitylen bestimmt, sodass beide Analysen konsistente Ergebnisse lieferten.

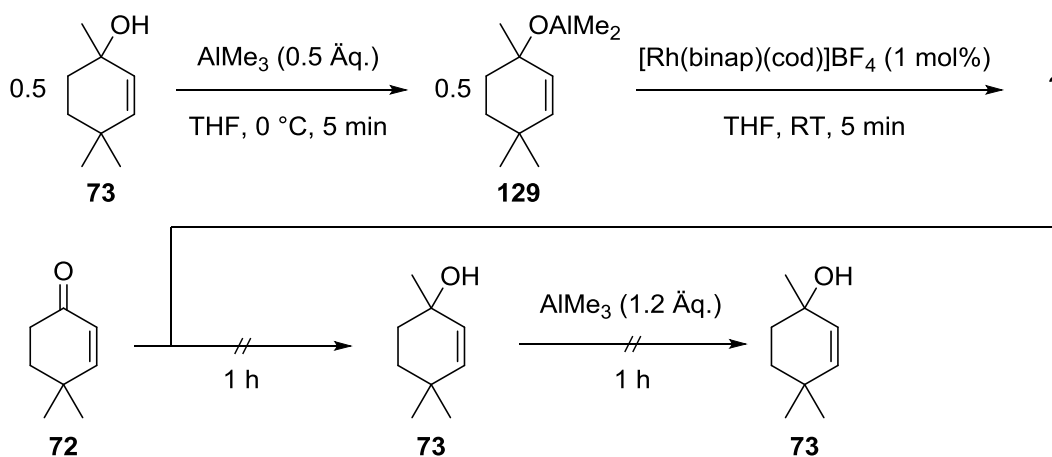
Die beschriebene Dimerisierung des Enons tritt allerdings nur in Gegenwart des Katalysatorsystems ein. Bei der jeweils getrennten Umsetzung von Cyclohex-2-enon (**26**), 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bzw. 6,6-Dimethylcyclohex-2-enon (**76**) nur mit Trimethylaluminium in THF wurden auch nach 21 h keine neuen Verbindungen in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Rohprodukte detektiert (Schema 43). Scheinbar ist eine Aktivierung des Enons durch Koordination des Rhodium-Komplexes nötig, um die Elektrophilie der Carbonylgruppe hinsichtlich der Addition eines Aluminium-Enolats zu ermöglichen.



**Schema 43.** Untersuchung der Dimerisierung in Abwesenheit des Katalysatorsystems.

Im Folgenden wurde untersucht, ob entweder das cyclische Enon als Edukt oder der tertiäre Allylalkohol als Produkt der 1,2-Addition in der Lage sind, mit Rhodium/binap-Komplexen zu reagieren und diese für die eigentlich gewünschte Methyladdition zu desaktivieren. Dies würde als Phänomen einer Edukt- oder Produktinhibierung des Katalysators den starken Rückgang der Reaktionsgeschwindigkeit ab ca. 30% Umsatz sowie die Beschleunigung durch erneute Katalysatorzugabe erklärlich machen. Zuerst wurde 1,4,4-Trimethylcyclohex-2-en-1-ol (**73**) zu diesem Zweck mit Trimethylaluminium zum entsprechenden Dimethylaluminiumalkoholat **129** umgesetzt, das zu einer Lösung von [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub> gegeben wurde. Letztere verfärbte sich daraufhin unter fünf-

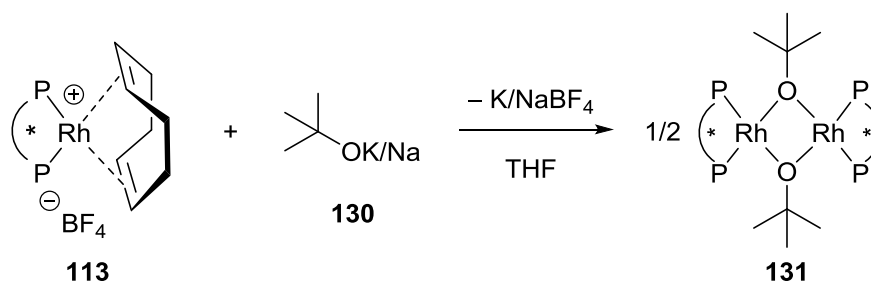
minütiger leichter Gasentwicklung von gelb nach braun. Im Anschluss wurde 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) zugegeben, jedoch bildete sich hieraus kein zusätzliches Produkt **73** (Schema 44). Offenbar hatte sich der Rhodium/binap-Komplex weitgehend zersetzt, denn nach Zugabe von 1.2 Äq. Trimethylaluminium zu diesem Gemisch trat ebenfalls kein Umsatz (<5%) des Enons **72** ein. Während Siewert mit  $\text{AlMe}_2\text{OMe}$  anstelle von Trimethylaluminium die enantioselektive 1,2-Addition erfolgreich durchführen konnte,<sup>[64]</sup> eignet sich das Dimethylaluminiummalkoholat des Additionsprodukts offenbar nicht als Quelle von Methylgruppen. Dies deckt sich mit Siewerts Feststellung, dass mit 0.33 Äq. Trimethylaluminium lediglich 33% Ausbeute in der 1,2-Addition an **26** erzielt werden können und letztlich nur eine der Methylgruppen übertragen werden kann.<sup>[64]</sup>



**Schema 44.** Versuchte Komplexierung von Rhodium mit dem Aluminiummalkoholat **129** mit anschließender 1,2-Addition.

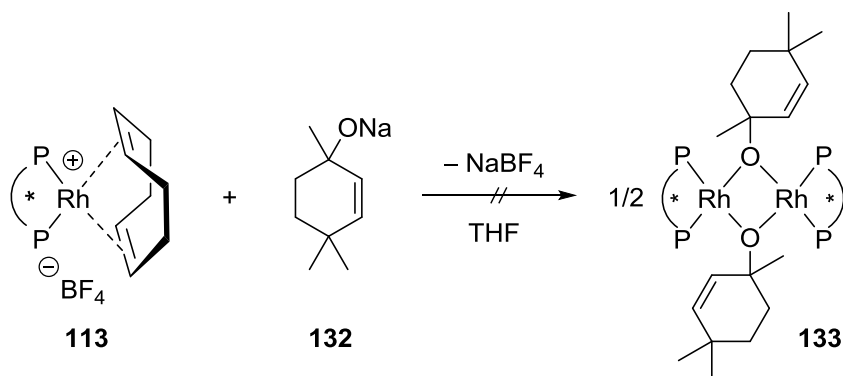
Die vollständige Zersetzung von  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  durch Reaktion mit **129** wurde im Anschluss auch spektroskopisch festgestellt, indem der Komplex im NMR-Rohr *in situ* gebildet und mit 2 Äq. **129** versetzt wurde. Es kam wieder zu der bereits zuvor beobachteten Braunfärbung des Gemischs und im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum trat aus dem starken Rauschen lediglich ein schwaches Signal von freiem binap eindeutig hervor. Der degenerative Einfluss der Aluminiummalkoholate auf den Rhodium/binap-Komplex könnte also erklären, warum in einer zuvor parallel per  $^{31}\text{P}$ -NMR und GC verfolgten 1,2-Addition das langsame Verschwinden der NMR-Signale des Komplexes mit fortschreitender Reaktion beobachtet wurde (vgl. Kapitel C.II.1, Seite 66). Dementsprechend könnte dies auch die Erklärung für den raschen Abfall der Reaktionsgeschwindigkeit und deren erneuten Anstieg bei Zugabe von mehr Rhodium/binap-Komplex sein (vgl. Abbildung 32).

Im Kontext dieser Ergebnisse und in Ermangelung entsprechender Informationen in der Literatur stellte sich die Frage, ob tertiäre Alkoholate generell nicht in der Lage sind, als Brückenliganden in dimeren Rhodium-Komplexen vom Typ  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{X}]_2$  zu fungieren. Die dabei erhaltenen  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopischen Signale sollten ggf. neue Hinweise über den Ursprung bislang nicht zugeordneter Signale der Experimente aus Kapitel C.II.1 liefern. Zunächst wurde der monomere  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$ -Komplex (**113**) dazu im NMR-Rohr mit Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Bereits nach wenigen Augenblicken war eine Farbänderung von gelb zu orange erkennbar und im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum war das Signal von **113** vollständig einem Dublett bei 54.6 ppm mit  $^1J_{\text{Rh-P}} = 185.6 \text{ Hz}$  gewichen, welchem die Struktur **131** zugeordnet wurde (Schema 45, vgl.  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OMe}]$ : 54.6 ppm, 185.7 ppm auf demselben Spektrometer). Die Bildung von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OH}]_2$  (**104**) anstelle von **131** aus ggf. in Kalium-*tert*-butanolat vorhandenem Kaliumhydroxid kann aufgrund deutlich unterschiedlicher Kopplungskonstanten ausgeschlossen werden. (**104**: 190.2 Hz). Ein qualitativ vergleichbares Ergebnis wurde auch in einer Reaktion mit Natrium-*tert*-butanolat erzielt, wenngleich durch die Inhomogenität des Reaktionsgemischs (Niederschlag von in THF unlöslichem  $\text{NaBF}_4$ ) kein NMR-Spektrum erhalten wurde, aus dem sich eine präzise chemische Verschiebung ablesen ließ.



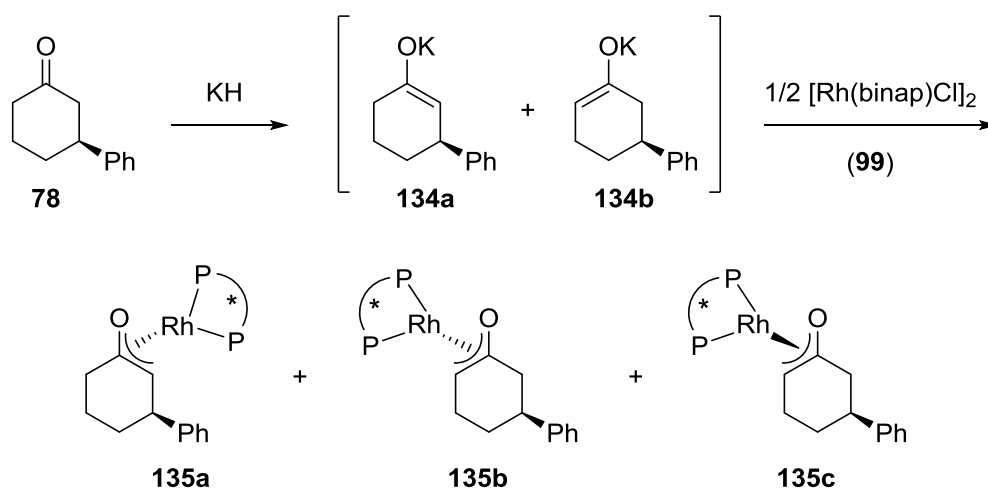
**Schema 45.** Die Bildung des *tert*-Butanolat-verbrückten Rhodium-Komplexes **131**.

In der anschließenden angestrebten Reaktion von **113** mit dem Natriumalkoholat **132** des Additionsprodukts **73** trat allerdings kein Umsatz ein (Schema 46). Da zuvor gezeigt wurde, dass tertiäre Alkoholate zur Überbrückung zweier Rhodium-Zentren prinzipiell geeignet sind, scheint es im Fall von **132** aus sterischen Gründen nicht zur Koordination zu kommen. Dimere wie **133** (vgl. **112** in Abbildung 20, Seite 65) scheiden also als stabile Intermediate des Reaktionsmechanismus der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition aus.



**Schema 46.** Versuchte Komplexierung von Rhodium mit dem Natriumalkoholat **132**.

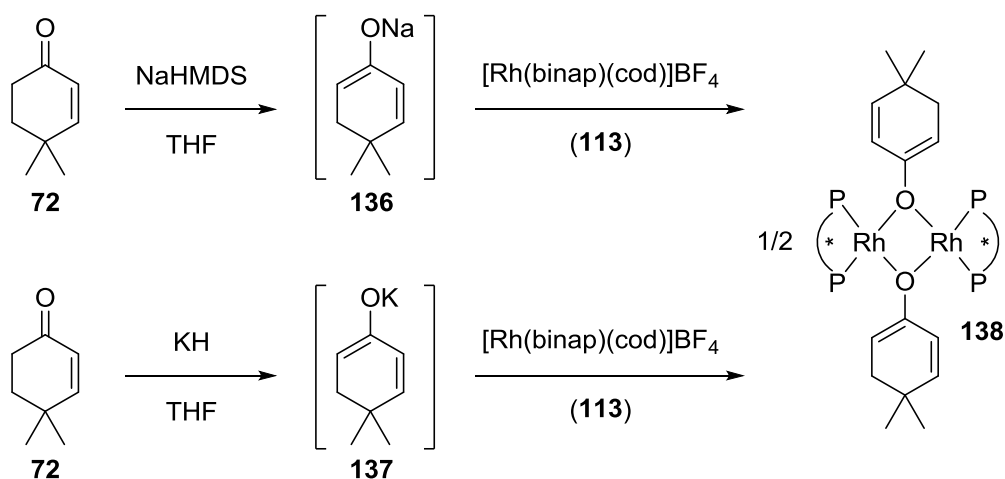
Hayashi et al. berichteten im Rahmen ihrer NMR-spektroskopischen Arbeiten zur Aufklärung des Mechanismus der Hayashi-Miyaura-Reaktion davon, dass die Kalium-enolate **134** von 3-Phenylcyclohexanon (**78**) in der Lage sind, selbst den stabilen  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ -Komplex zu den Oxa-Allyl-Komplexen **135** zu spalten (Schema 47).<sup>[103]</sup>



**Schema 47.** Umsetzung von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  mit Kaliumenolaten nach Hayashi et al.<sup>[103]</sup>

Die Entstehung des Dimers **128** beweist, dass unter den Bedingungen der enantio-selektiven 1,2-Addition, d.h. in Anwesenheit von Trimethylaluminium und Rhodium/binap-Komplexen, Enolate der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone vorliegen. In Anlehnung an die Umsetzung von Hayashi et al. wurden deshalb entsprechende Reaktionen mit Enolaten von **72** durchgeführt. Als Rhodium-Komplex wurde erneut  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  (**113**) eingesetzt, da somit die thermodynamisch ungünstige Spaltung des Dimers **99** vermieden werden sollte.

Sowohl ausgehend vom Natriumenolat **136** als auch vom Kaliumenolat **137** kam es jedoch unerwarteter Weise zur selektiven Bildung eines Komplexes, der aufgrund seiner chemischen Verschiebung, der Signalmultiplizität und dessen Kopplungskonstante mit Sicherheit ein Anion-überbrücktes Dimer ist. Während im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von Hayashis Enolat-Komplexen **135** beide Phosphoratome aufgrund ihrer magnetischen Inäquivalenz jeweils als Dublett vom Dublett (Rh-P- und P-P-Kopplung) erscheinen, zeigte sich in den eigenen Versuchen lediglich ein Dublett. Aus diesem Grund wurde dem entstandenen Produkt die Struktur **138** zugeordnet (Schema 48). Im Gegensatz zum Produktalkoholat ist das Enolat des Enons demnach als Brückenligand in Rhodium/binap-Komplexen geeignet. Interessanterweise unterscheidet sich die chemische Verschiebung des vermeintlichen Komplexes **138** geringfügig je nachdem, ob er aus **136** oder **137** dargestellt wurde (54.0 bzw. 54.6 ppm). Möglicherweise spielt hierbei die zusätzliche Koordination von Natrium- bzw. Kaliumionen eine Rolle. Die Signale von  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{X}]_2$ -Komplexen bewegen sich jedoch alle in einem engen Bereich um 50 ppm (siehe Tabelle im Anhang, Kapitel G.IV), wodurch ein solch signifikanter Einfluss der chemischen Umgebung die Identifizierung einzelner Spezies erschwert. Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren gezielt synthetisierter Komplexe könnten sich von identischen Molekülen aus den Katalysereaktionen damit zu stark unterscheiden, um letztere zweifelsfrei zuzuordnen. Dies macht den Einsatz weiterer, komplexerer NMR-Techniken für nachfolgende Untersuchungen erforderlich.

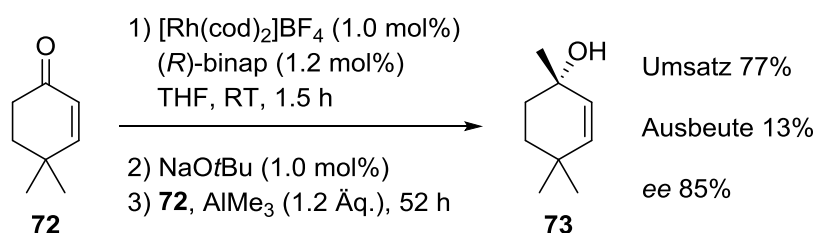


**Schema 48.** Bildung des  $\eta^1$ -Enolat-überbrückten dimeren Komplexes **138**.

Um zu analysieren, in wie weit  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OR}]_2$ -Komplexe mit sperrigen Resten in der Lage sind, die enantioselektive 1,2-Addition von Trimethylaluminium zu katalysieren, wurde eine entsprechende Reaktion mit  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OtBu}]_2$  (**131**) durchgeführt. **131** wurde

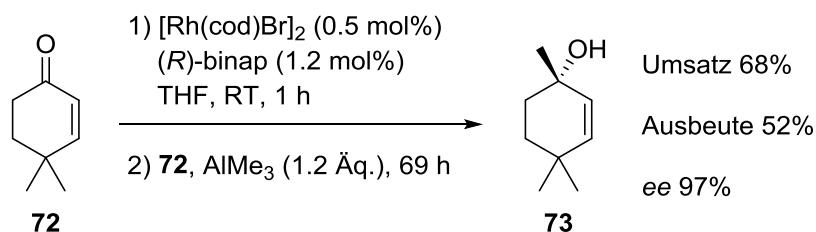


dazu in Analogie zur Reaktion aus Schema 45 *in situ* hergestellt. In der anschließenden Umsetzung mit **72** wurde das Zielprodukt **73** im Laufe von 52 h allerdings nur in geringem Umfang und mit lediglich 85% *ee* gebildet. Der größte Teil des Edukts zersetzte sich langsam (Schema 49). Komplexe wie **138** scheinen aus diesen Gründen keinen Beitrag zur Produktbildung unter den normalen Reaktionsbedingungen der 1,2-Addition zu leisten. Des Weiteren sind sie allerdings vermutlich auch nicht für eine Eduktinhibierung verantwortlich, da im Bereich um 54 ppm während der Untersuchungen zu Kapitel C.II.1 nie Signale beobachtet wurden.



**Schema 49.** Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) mit *in situ* hergestelltem  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{OtBu}]_2$  (**131**).

Im Kontext der Reaktivität verschieden überbrückter dimerer Rhodium/binap-Komplexe wurde zusätzlich die bislang noch nicht untersuchte Verbindung  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Br}]_2$  eingesetzt. Der entsprechende Präkatalysator  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Br}]_2$  ist aus dem Chlorid-überbrückten cod-Komplex durch Umsetzung mit Lithiumbromid leicht zugänglich.<sup>[142]</sup> Die mit 1 mol% Rhodium durchgeführte Addition an **72** verlief dabei mit 68% Umsatz nach 69 h zwar langsam, die Selektivität war mit  $S = 0.75$  allerdings auf einem guten Niveau (Schema 50, vgl. Tabelle 15, Eintrag 2). Der sehr hohe *ee* belegt, dass **73** trotz der langen Reaktionszeit nicht durch eine Hintergrundreaktion gebildet wurde.  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Br}]_2$  sollte damit für zukünftige Projekte auf dem Themengebiet der enantioselektiven Additionsreaktionen durchaus in die Riege potentieller Präkatalysatoren aufgenommen werden.



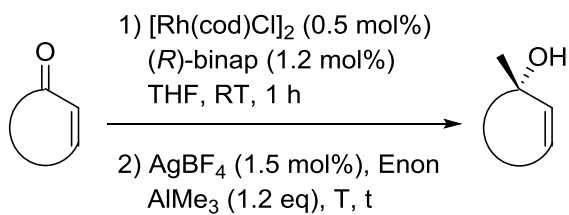
**Schema 50.** Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) mit  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Br}]_2$ .

### III.5. 1,2-Additionen $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone unter den optimierten Bedingungen

#### III.5.1. Cycloalk-2-enone

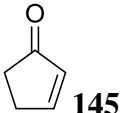
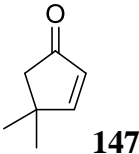
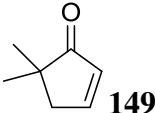
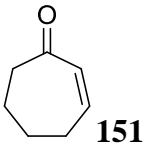
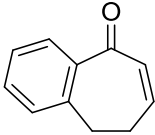
Mit den zuvor sorgfältig optimierten Reaktionsbedingungen wurde nun eine Reihe von Substraten umgesetzt und die entstandenen optisch aktiven Allylkohole isoliert. Das Hauptaugenmerk lag zunächst auf der Substanzklasse der Cycloalk-2-enone, was einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen von Siewert bzw. denen aus Kapitel C.I erlaubt (Tabelle 17, Seite 105). Enone, die laut Siewert besonders niedrige Ausbeuten lieferten bzw. bis dato noch nicht eingesetzt wurden und signifikant andere Struktur motive aufwiesen, wurden unter Zusatz von Silbertetrafluoroborat teilweise bei Katalysatorbeladungen bis zu 5 mol% Rhodium umgesetzt.

Für das unsubstituierte Cyclohex-2-enon (**26**) wurde das Produkt **27** nach halbstündiger Reaktion bei Raumtemperatur in sehr guter Ausbeute von 88% mit einem Enantiomerenüberschuss von 99% isoliert (Eintrag 1). Unter den bereits in Abschnitt C.III.3 gezeigten Reaktionsbedingungen von 60 °C und 2 h wurden 85% von **73** mit 97% *ee* erhalten (Eintrag 2). Im Fall des Systems **74** mit geminalen Methylgruppen an Position 5 wurde lediglich eine Ausbeute von 34%, jedoch erneut mit exzellentem Enantiomerenüberschuss (98%) erzielt (Eintrag 3). Als Nebenprodukte einer wiederholten Umsetzung konnten kleine Mengen des di- und trimerisierten Edukts **74** isoliert und per ESI-MS identifiziert werden. (*R*)-5-Methylcyclohex-2-enon (**56**) wurde im Gegensatz zu allen anderen hier gezeigten Edukten mit dem von (*S*)-binap abgeleiteten Rhodium-Katalysator umgesetzt, der laut Kapitel C.I.3, Tabelle 3, Eintrag 2 zum *matched*-Fall führt. Die hier isolierte Ausbeute liegt nur wenige Prozentwerte unter der im besagten obigen Abschnitt mit 5 mol% Rhodium erhaltenen und das *cis*-konfigurierte Produkt **81** wurde als einziges Diastereomer gebildet (Eintrag 4), denn im Gaschromatogramm des Rohprodukts wurde die *trans*-Verbindung nicht detektiert. Die in Kapitel C.I.3, Tabelle 3 beschriebenen Ergebnisse zur kinetischen Racematspaltung ließen sich insgesamt ebenfalls unter den verbesserten Bedingungen reproduzieren und teilweise sogar leicht verbessern (Details siehe Anhang, Kapitel G.VI). Erwartungsgemäß verlief die 1,2-Addition an 6,6-Dimethylcyclohex-2-enon (**76**) mit einer sehr guten Ausbeute von 90% und mit perfekten >99% *ee* (Eintrag 5).

**Tabelle 17.** Präparative enantioselective 1,2-Addition an Cycloalk-2-enone.

Eintrag	Enon	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]	Produkt
1	<b>26</b>	RT	0.5	88 (84)	99	<b>27</b>
2	<b>72</b>	60	2	85 (86)	97	<b>73</b>
3	<b>74</b>	RT	3	34 (31)	98	<b>75</b>
4 <sup>[a]</sup>	<b>(R)-56</b>	RT	1	83 (87)	>99	<i>cis</i> - <b>81</b>
5	<b>76</b>	0	2.5	90 (89)	>99	<b>77</b>
6 <sup>[b]</sup>	<b>139</b>	RT→40	21	Spur <sup>[c]</sup> (0)	n.b.	<b>140</b>
7 <sup>[b]</sup>	<b>141</b>	RT→40	21	Spur <sup>[c]</sup> (0)	n.b.	<b>142</b>
8 <sup>[b]</sup>	<b>143</b>	60	48	0	-	<b>144</b>

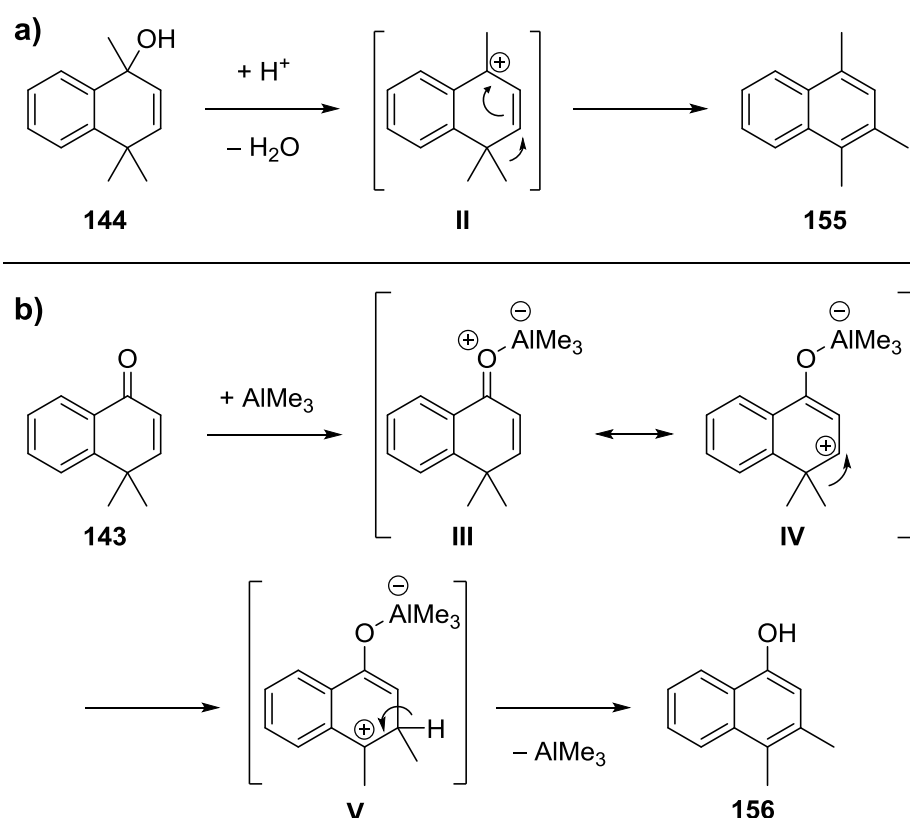
## Hauptteil

Eintrag	Enon	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]	Produkt
<b>9<sup>[b]</sup></b>	 <b>145</b>	RT	2	37 (<10)	95	<b>146</b>
<b>10<sup>[d]</sup></b>	 <b>147</b>	40	4	58 (28)	95	<b>148</b>
<b>11</b>	 <b>149</b>	RT	2	45	99	<b>150</b>
<b>12</b>	 <b>151</b>	RT	2	72 (74)	99	<b>152</b>
<b>13<sup>[b]</sup></b>	 <b>153</b>	RT	28	0	-	<b>154</b>

Isolierte Ausbeute, Werte in Klammern aus Lit. <sup>[64]</sup> bzw. Kapitel C.I, *ee* per GC bestimmt. <sup>[a]</sup> Verwendung von (*S*)-binap im Sinne des *matched pairs* (vgl. Tabelle 3). <sup>[b]</sup> 2.5 mol% [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>, 6.0 mol% (*R*)-binap, 7.5 mol% AgBF<sub>4</sub>. <sup>[c]</sup> Keine Isolierung. <sup>[d]</sup> 1.0 mol% [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub>, 2.4 mol% (*R*)-binap, 3.0 mol% AgBF<sub>4</sub>.

2- (**139**) und 3-Methylcyclohex-2-enon (**141**) konnten von Siewert nicht zu den entsprechenden Allylalkoholen **140** und **142** umgesetzt werden.<sup>[56a]</sup> In den hier durchgeführten Experimenten ergab sich ein vergleichbares Bild zu dessen Beschreibungen. Beide Substrate wurden nun in jeweils zwei Reaktionen unter Verwendung von Silber-tetrafluoroborat und 1 bzw. 5 mol% Rhodium/binap mit Trimethylaluminium versetzt. In allen Fällen war bei Raumtemperatur zunächst binnen 1-2 h praktisch kein Umsatz festzustellen. Die Erhöhung der Temperatur auf 60 °C bei 1 mol% Katalysatorbeladung führte bei **139** zur vollständigen, bei **141** zur teilweisen Zersetzung des Edukts unter Bildung von Spuren der tertiären Allylalkohole. Mit 5 mol% Rhodium (Einträge 6 und 7) fanden bei Raumtemperatur ebenfalls keine Reaktionen statt; eine Temperaturerhöhung (40 °C) führte zu vergleichbaren Ergebnissen wie mit 1 mol%. Für die bis hier diskutierten Substrate lässt sich also konstatieren, dass sich nach der verbesserten Synthesevorschrift mit lediglich 1 mol% Rhodium Ausbeuten erzielen lassen, die bis auf wenige Prozentpunkte denen entsprechen, die mit 5 mol% ohne Silbersalz erzielt wurden.

4,4-Dimethyl-1-oxo-1,4-dihydronaphthalin (**143**) zersetzte sich trotz der strukturellen Verwandtschaft zu **72** unter den Reaktionsbedingungen bei 60 °C innerhalb von zwei Tagen (Eintrag 8). So wurden auf den Dünnschicht-Chromatogrammen nach dem Anfärben mit Molybdatophosphorsäure über zwanzig verschiedenfarbige Verbindungen gezählt. Aus den Gaschromatogrammen konnte aufgrund der Vielzahl an Signalen die Bildung des Zielprodukts **144** lediglich vermutet werden, das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts ließ diesen Schluss allerdings nicht zu. Die Eliminierung von Wasser aus gegebenenfalls intermediär gebildetem **144** könnte durch die nachfolgende Wagner-Meerwein-Umlagerung einer der Methylgruppen an Position 4 begünstigt sein. Die dann an diesem Molekül gegebene Möglichkeit zur Ausdehnung des aromatischen Systems würde dem Prozess weiteren Vorschub leisten (Schema 51a). Eine andere Möglichkeit wäre eine Lewis-Säure-initiierte Dienon-Phenol-Umlagerung von **143** (Schema 51b);<sup>[143]</sup> die entsprechende Reaktion mit einer Brønsted-Säure ist an diesem Molekül bekannt.<sup>[144]</sup>



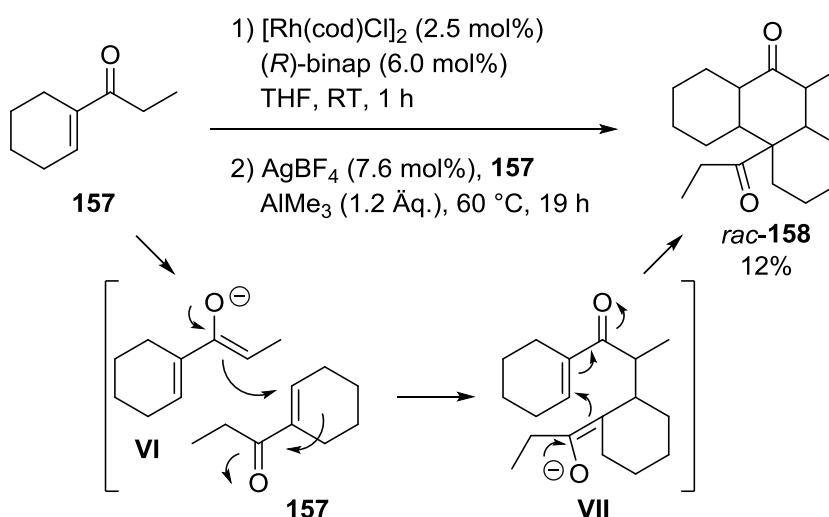
**Schema 51.** Mögliche Nebenreaktionen von **144** und **143**.

Bei Additionen an die fünfgliedrigen Ringsysteme **145**, **147** und **149** lassen sich nun durch eine Kombination von ggf. Katalysatorbeladungen bis 5 mol% *und* dem Zusatz von Silbertetrafluoroborat synthetisch nutzbare Ausbeuten erreichen. 1-Methylcyclopent-2-en-1-ol (**146**), welches von Siewert lediglich in <10% erhalten wurde, fiel nun in 37% mit einem Enantiomerenüberschuss von 95% an (Eintrag 9). Bei dem in Position 4 geminal dimethylierten Enon **147** genügte bereits eine Katalysatorbeladung von 2 mol% Rhodium mit Silbersalz, um die Ausbeute auf 58% mehr als zu verdoppeln (Eintrag 10). Eine erhöhte Reaktionstemperatur, in diesem Fall 40 °C, ist scheinbar bei zwei  $\gamma$ -ständigen Substituenten stets günstig: Bei der Reproduktion des Ergebnisses von Siewert mit 5 mol% Rhodium ohne Silbersalz bei Raumtemperatur wurden neben 23% des Zielprodukts **148** mit 98% *ee* nennenswerte 28% des Produkts der konjugierten Addition mit ebenfalls 98% *ee* per GC detektiert. Ein vergleichbares Resultat wurde dann auch mit 1 mol% Rhodium und Silberzusatz bei dieser Temperatur erhalten (**148**: 20% Ausbeute, 99% *ee*; 3,3,4-Trimethylcyclopentanon: 25% Ausbeute, >99% *ee*). Im Fall des von Siewert noch nicht beschriebenen 5,5-Dimethylcyclopent-2-enons (**149**) wurden mit nur 1 mol% Rhodium ohne weitere Optimierung 45% Ausbeute und ein Enantiomerenüberschuss von 99% für **150** erzielt (Eintrag 11). Cyclohept-2-enon (**151**) wiederum wurde in einer guten Ausbeute von 72% und ebenfalls 99% *ee* zu dem entsprechenden Allylalkohol **152** umgesetzt (Eintrag 12). Das benzannelierte Cyclohept-2-enon-Derivat **153** zeigte hingegen ein ähnliches Verhalten wie **143**. Auch hier kam es laut Dünnschichtchromatographie zur Bildung einer Vielzahl von Verbindungen, wobei ebenfalls kein gewünschtes Produkt isoliert werden konnte (Eintrag 13). An diesem Punkt lässt sich bezüglich der Substratbreite festhalten, dass cyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone verschiedener Ringgrößen (5-7) die enantioselektive 1,2-Addition mit Trimethylaluminium eingehen. Die Substitution mit zusätzlichen Alkylgruppen wird mit Ausnahme der C,C-Doppelbindung an allen Positionen des Rings toleriert. Für die untersuchten 6-gliedrige Ringsysteme liegen die isolierten Ausbeuten bei Verwendung von 1 mol% Rhodium bei hohen 83-90%, lediglich von **75** wurden nur moderate 34% Ausbeute erhalten. Cyclohept-2-enon (**151**) lieferte unter denselben Bedingungen eine gute Ausbeute von 72%, während sich die benzannelierten Derivate von 6- und 7-gliedrigen Enonen nicht zum Allylalkohol umsetzen ließen. Somit konnten für die voran stehenden Substrate mit 1 mol% Rhodium und Silbertetrafluoroborat Ausbeuten erzielt werden, die sehr nahe bei denen liegen, die zuvor mit 5 mol% ohne Silbersalz möglich waren. Die wahre

Leistungsfähigkeit der verbesserten Methode liegt darüber hinaus bei den anspruchsvollen Fünfring-Systemen. Durch die teilweise Erhöhung der Katalysatorbeladung auf immer noch akzeptable 2-5 mol% war es möglich, präparativ nutzbare Ausbeuten (37-58%) der Allylalkohole **146**, **148** und **150** zu erhalten. Alle Produkte haben gemein, dass sie mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen von  $\geq 95\%$  gebildet wurden.

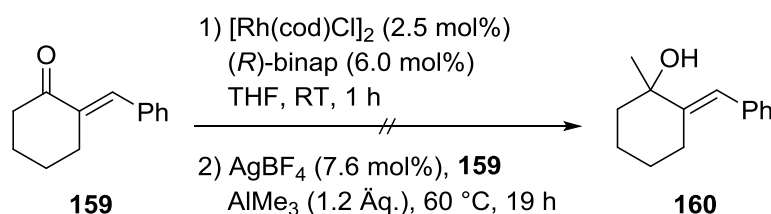
### III.5.2. Acyclische Enone und Aryl-Alkyl-Ketone

1-Propionylcyclohexen (**157**) erwies sich zunächst bei Raumtemperatur als unreaktiv und nach 1 h konnte kein Umsatz festgestellt werden. Bei Erwärmung auf 60 °C war dieser dann innerhalb von 19 h vollständig. Nach der wässrigen Aufarbeitung waren im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts jedoch nur Spuren olefinischer Signale zu sehen, eine anschließende Säulenchromatographie lieferte als einziges isolierbares Produkt das Dimer **158** in 12% Ausbeute als einzelnes Diastereomer (Schema 52). Dessen Bildung kann durch Enolatbildung des Edukts zu **VI** mit zunächst inter-, dann intramolekularer Michael-Addition erklärt werden. Der Drehwert des Produkts **158** von 0 ließ darauf schließen, dass das Produkt racemisch vorliegt und der Rhodium/binap-Komplex nicht an der Reaktion beteiligt war. Wie schon bei **139** und **141** scheint also das Vorliegen einer trisubstituierten Doppelbindung die enantioselective 1,2-Addition auszuschließen.



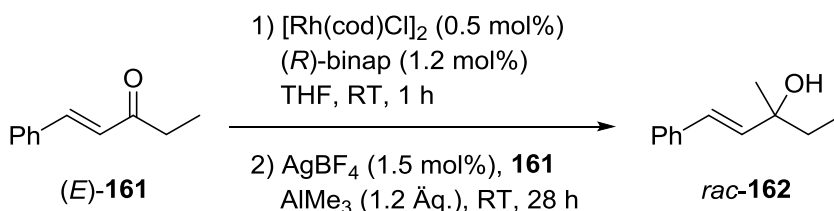
**Schema 52.** Dimerisierung von 1-Propionylcyclohexen (**157**) unter den Reaktionsbedingungen der 1,2-Addition

In der Umsetzung von (*E*)-2-Benzylidencyclohexanon (**159**) konnte unter identischen Reaktionsbedingungen wie bei **157** hauptsächlich die langsame Zersetzung des Edukts festgestellt werden (Schema 53). Gaschromatographisch wurde zwar in sehr geringem Maße die Bildung von **160** beobachtet, allerdings nur in racemischer Form. Nach Säulenchromatographie war es hier nicht möglich ein Hauptprodukt zu isolieren bzw. zu identifizieren. Wie im voranstehenden Beispiel von **157** verhinderte wahrscheinlich die Dreifachsubstitution der Doppelbindung die erfolgreiche Additionsreaktion.



**Schema 53.** Versuchte 1,2-Addition an (*E*)-2-Benzylidencyclohexanon (**159**).

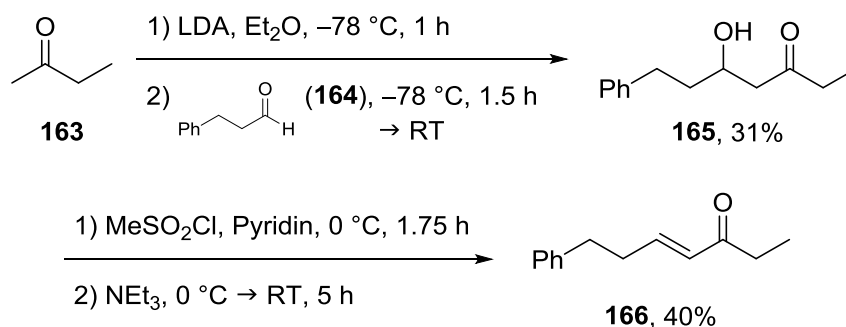
Als Beispiel für ein strukturell einfaches acyclisches Enon beschrieb Siewert die Umsetzung von (*E*)-1-Phenylpent-1-en-3-on (**161**), in der er nach 3.5 h bei Raumtemperatur lediglich 7% *ee*, jedoch eine Ausbeute von immerhin 49% an **162** erzielte.<sup>[56a]</sup> In einer entsprechenden Reaktion mit Silbertetrafluoroborat und 1 mol% Rhodium wurde per GC die sehr viel langsamere, aber dennoch chemoselektive Bildung von **162** beobachtet. Da dieses Produkt allerdings hier mit 0% *ee* anfiel, ist von einer Hintergrundreaktion auszugehen (Schema 54). Auf die Isolierung und Bestimmung der Ausbeute wurde daher verzichtet. Ein fast identisches Ergebnis beschrieb Hirner ohne Silbersalz mit 2.5 mol%  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{binap}$  für seinen Versuch, die Ergebnisse von Siewert zu reproduzieren.<sup>[145]</sup>



**Schema 54.** Umsetzung von (*E*)-1-Phenylpent-1-en-3-on (**161**).

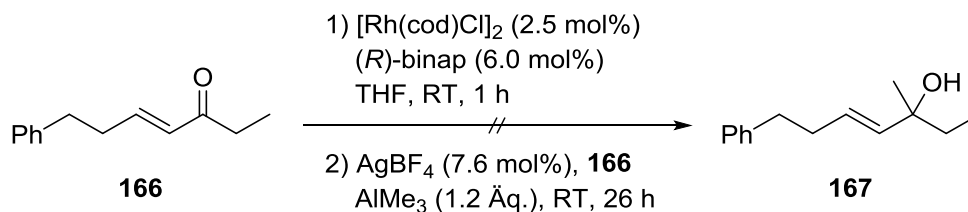


Die Umsetzung von (*E*)-Phenylhept-4-en-3-on (**166**) sollte im Anschluss zeigen, ob die Konjugation des Enons mit dem Phenylsubstituenten in **161** ursächlich für die scheinbare Hemmung der Katalyse sein könnte. Dargestellt wurde **166** über eine Aldoladdition von Butanon (**163**) an Hydrozimaldehyd (**164**) und anschließender Eliminierung mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin in Pyridin; eine Optimierung der Ausbeuten war nicht Ziel dieser Arbeit (Schema 55).



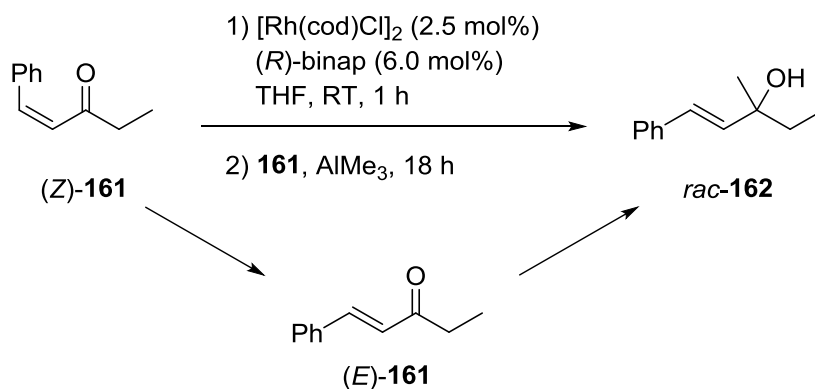
**Schema 55.** Darstellung von (*E*)-Phenylhept-4-en-3-on (**166**).

An diesem Substrat wurde dann über einen Zeitraum von 26 h bei Raumtemperatur der vollständige Umsatz sowie die Bildung von mindestens vier neuen Verbindungen per Dünnschichtchromatographie beobachtet. Aufgrund des Fehlens jeglicher markanter Singulets von eventuell übertragenen Methylgruppen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts konnte die Entstehung von **167** jedoch ausgeschlossen werden (Schema 56). Ein ähnliches Ergebnis brachte die Reaktion von (*E*)-**166** unter silberfreien Bedingungen. Damit ist also die Frage einer β-Alkyl- oder β-Aryl-Substitution nicht das relevante Kriterium dafür, ob die enantioselektive Addition an das Keton gelingen kann. Es blieb daher nur noch das Unterscheidungsmerkmal der (*E*)- oder (*Z*)-Konfiguration der C,C-Doppelbindung übrig.



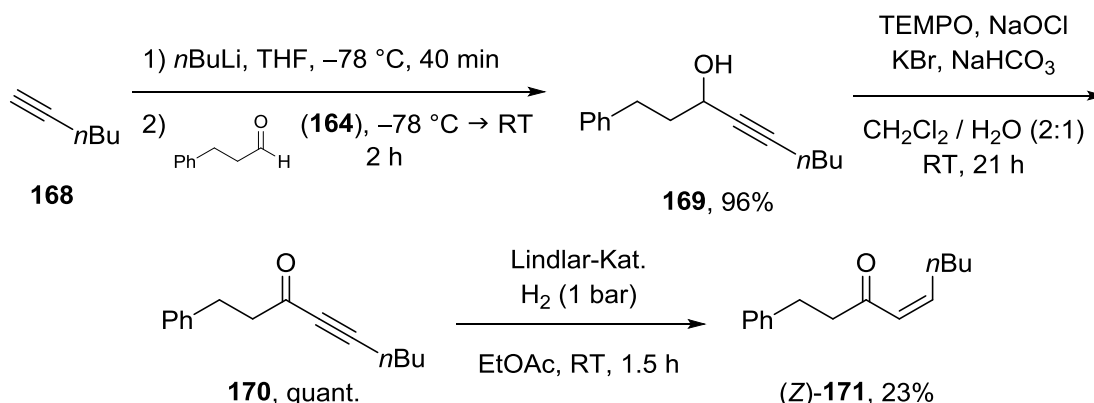
**Schema 56.** Versuchte 1,2-Addition an (*E*)-7-Phenylhept-4-en-3-on (**166**).

Diese Fragestellung wurde von Hirner an (Z)-1-Phenylpent-1-en-3-on (**161**) bereits teilweise untersucht. Bei Raumtemperatur wurde dort jedoch eine rasche (Z)/(E)-Isomerisierung, gefolgt von der dann bekannten racemischen 1,2-Methyladdition beobachtet (Schema 57). Bislang wurde vermutet, dass die Konjugation des Enons mit dem Phenylsubstituenten und ein daraus resultierendes energetisch vergleichsweise hochliegendes HOMO für diese Reaktion verantwortlich sein könnten.<sup>[145]</sup>



**Schema 57.** Isomerisierung von (Z)-1-Phenylpent-1-en-3-on (**161**) nach Hirner.<sup>[145]</sup>

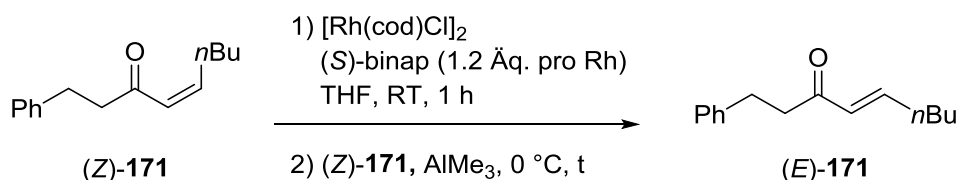
Die Synthese eines geeigneten Substrats mit (Z)-konfigurierter Alkyl-substituierter Doppelbindung erfolgte ausgehend von Hydrozimtaldehyd (**164**) in drei Stufen (Schema 58). Hieran wurde nach einer leicht modifizierten Literaturvorschrift<sup>[146]</sup> zunächst in 96% Ausbeute das deprotonierte 1-Hexin (**168**) addiert. Der erhaltene Propargylalkohol **169** wurde dann analog zu einer Vorschrift von Trost und Rudd<sup>[147]</sup> TEMPO-katalysiert quantitativ zum Inon **170** oxidiert. Die anschließende Reduktion zum Enon mit einem vergifteten Palladium-Katalysator wurde zu Beginn nach Cram und Allinger<sup>[148]</sup> mit Pd/BaSO<sub>4</sub>/Chinolin in Methanol durchgeführt, wobei eine deutliche Überreduktion erfolgte. Anhand der Kopplungskonstante des anteilig gebildeten Enons von <sup>3</sup>J = 15.8 Hz schien dieses darüber hinaus (E)-konfiguriert vorzuliegen. Ein Wechsel hin zum Lindlar-Katalysator lieferte das gewünschte Produkt **171**, ebenfalls neben dem entsprechenden gesättigten Keton. Eine Optimierung der Ausbeute von 23% in der letzten Synthesestufe durch Verkürzung der Reaktionszeit sollte im Falle eines erfolgreichen Einsatzes in der Katalyse durchgeführt werden.



**Schema 58.** Darstellung von (Z)-1-Phenylnon-4-en-3-on (**171**).

Die folgende katalytische Umsetzung mit  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  erfolgte ohne die Zugabe von Silbertetrafluoroborat. Mit einer Beladung von 5 mol% Rhodium und 1.3 Äq. Trimethylaluminium kam es bei  $0^\circ\text{C}$  in 3 h jedoch nicht zur erwünschten 1,2-Addition, sondern zur Isomerisierung der Doppelbindung in 78% (Tabelle 18, Eintrag 1). Dies ging mit einer Änderung der Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen von  $^3J = 5.3 \text{ Hz}$  zu den bereits oben beschriebenen 15.8 Hz einher. Zur Ermittlung der Ursache wurde (Z)-**171** in getrennten Ansätzen jeweils nur mit  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  bzw. einem Überschuss des Alans gerührt (Einträge 2 und 3). Das Ausbleiben der Reaktion unter diesen Bedingungen belegt, dass für die beobachtete (Z)/(E)-Isomerisierung beide Komponenten nötig sind. Somit sind lineare acyclische Enone keine geeigneten Substrate für die enantioselektive 1,2-Addition von Trimethylaluminium mit dem hier vorgestellten Katalysatorsystem. Möglicherweise könnte die Verwendung anderer Liganden hier Abhilfe schaffen, was jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht wurde.

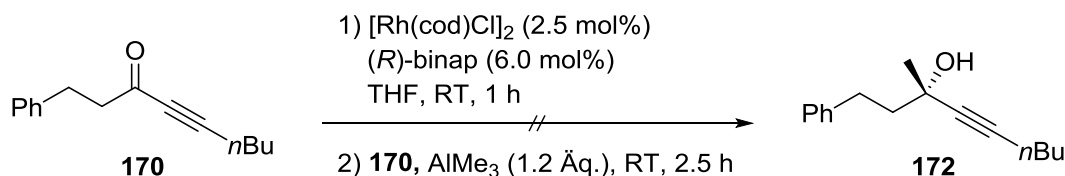
**Tabelle 18.** Umsetzungen von (Z)-1-Phenylnon-4-en-3-on (**171**).



Eintrag	Rh [mol%]	$\text{AlMe}_3$ (Äq.)	t [h]	Umsatz [%]
1	5.0	1.3	3	78
2	5.0	-	2	0
3	-	2.5	2	<1

Umsatz per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.

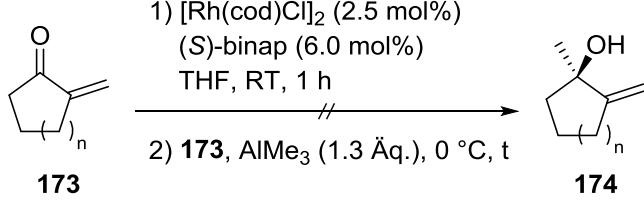
Das aus der Synthese von (Z)-**171** vorhandene Inon **170** wurde ebenfalls den Katalyse-Bedingungen unterzogen. Hierbei wurde allerdings kein Umsatz zum entsprechenden tertiären Propargylalkohol **172** sondern lediglich die Oligomerisierung des Edukts beobachtet (Schema 59). Inone scheinen daher mit dem verwendeten Katalysatorsystem ebenfalls inkompatibel zu sein.



**Schema 59.** Versuchte 1,2-Addition an das Inon **170**.

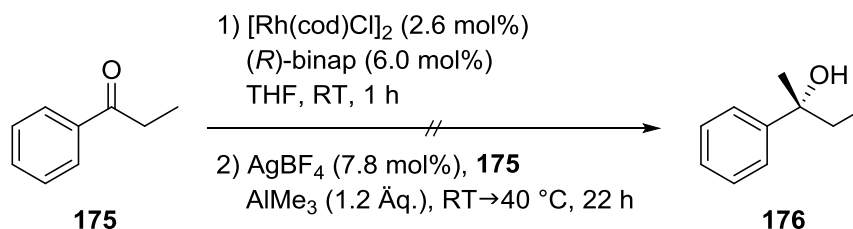
Des Weiteren wurden Cycloalkanon-Derivate mit  $\alpha$ -ständiger exocyclischer Methylen-Gruppe der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition unterzogen. 2-Methylcyclopentanon (**173a**) und 2-Methylcycloheptanon (**173b**) wurden nach einer Literaturvorschrift synthetisiert.<sup>[149]</sup> Entgegen der Literaturangaben wurden hierbei allerdings chromatographisch nicht trennbare Gemische von **173a** mit 2,5-Dimethylcyclopentanon und Cyclopentanon, bzw. **173b** mit Cycloheptanon erhalten. Das entsprechende 6-Ring-Derivat, 2-Methylcyclohexanon, wird in der Literatur als sehr instabil und *via* Hetero-Diels-Alder-Reaktion zur raschen Dimerisierung neigend beschrieben.<sup>[150]</sup> In der Tat waren eigene Versuche zu dessen Darstellung nicht erfolgreich. In den katalysierten Umsetzungen der Produktgemische **173a** und **173b**, die ohne Silber-Additiv durchgeführt wurden, zeigte sich ein sehr differenziertes Bild. So kam es bei 0 °C mit **173a** zu dessen vollständiger Zersetzung (Tabelle 19, Eintrag 1), während mit **173b** keinerlei Umsatz eintrat (Eintrag 2). Für die gescheiterten Umsetzungen von **173** sind zwei Gründe möglich: Zum einen handelt es sich um  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte Enone, die analog zu 2-Methylcyclohex-2-on (**139**) deshalb nicht geeignet sind. Zum anderen ist das Enon hier entgegen den sonst tolerierten Substraten in einer *s-cis*-Konfiguration fixiert.

**Tabelle 19.** Umsetzung von  $\alpha$ -Methylencycloalkanonen.

				
Eintrag	n	t [h]	Umsatz [%]	Ausbeute [%]
1	1 ( <b>173a</b> )	2	100	0
2	3 ( <b>173b</b> )	3	0	0

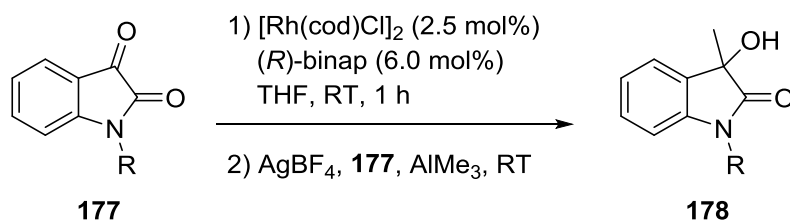
Umsatz und Ausbeute per GC bestimmt.

Neben klassischen Enonen wurde von Siewert mit Propiophenon (**175**) auch ein Aryl-Alkyl-Keton in der 1,2-Addition von Trimethylaluminium eingesetzt. Für dessen Umsetzung wurde nach 8 h bei 60 °C ein stagnierender Umsatz von 14% zu **176** mit 54% *ee* berichtet.<sup>[56a]</sup> Mit dem  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{binap}/\text{AgBF}_4$ -System jedoch konnte bei 1 mol% Rhodium weder bei Raumtemperatur noch bei 60 °C das Zielprodukt per GC detektiert werden. Die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 5.2 mol% Rhodium resultierte bei 40 °C in der Bildung kleinster Spuren von **176**, deren Enantiomerenüberschuss nicht bestimmt wurde (Schema 60). Wie auch bei (*E*)-**161** konnte das Ergebnis von Siewert durch Hirner mit  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{binap}$  ohne Silbersalz nicht reproduziert werden,<sup>[145]</sup> was unter Umständen auf Siewerts selbst hergestellten Rhodium-Komplex mit unklarer Zusammensetzung zurückzuführen ist. Für das kommerziell erworbene, hier eingesetzte Katalysatorsystem von zweifelsfreier Beschaffenheit, sind einfache Arylketone offenbar keine geeigneten Substrate.

**Schema 60.** Versuchte 1,2-Addition an Propiophenon (**175**).

In Position 3 substituierte 3-Hydroxyoxindole wie **178** (Tabelle 20) zogen in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit auf sich, da dieses Gerüst als privilegiertes Strukturmotiv mit vielfältigen biologischen Aktivitäten gilt. So wurden bei Derivaten unter anderem Wirkungen gegen verschiedene Krebsarten und HIV festgestellt.<sup>[151]</sup> Als Spezialfall eines Arylketons ist das  $\alpha$ -Ketolactam Isatin (**177a**, R = H) kommerziell erhältlich und fand schon häufig Anwendung in Synthesen;<sup>[152]</sup> so existieren z.B. Methoden zur Aldoladdition mit exzellenten Enantioselektivitäten. Für Rhodium-katalysierte Aryl- und Alkenyladditionen mit Boronsäuren sowie einem einzähnigen Binaphthyl-Liganden wurden bis zu 93% *ee* erzielt.<sup>[151]</sup> Auch ein Phosphoramidit-Ligand fand bereits Anwendung in Verbindung mit Rhodium, lieferte allerdings lediglich 55% *ee* für die Addition von Phenylboronsäure.<sup>[153]</sup> Die enantioselektive Addition einer Methylgruppe an *N*-Methylisatin (**177b**) ist in der Literatur lediglich in einem Beispiel dokumentiert. Mit Dimethylzink und einem Aminoalkohol wurden dort 76% *ee* erhalten.<sup>[154]</sup>

Die Rhodium/binap-katalysierte Addition von Trimethylaluminium an ungeschütztes Isatin (**177a**) wurde mit 2 Äq. des Metallorganyls durchgeführt. Hierbei wurden nach 21 h bei Raumtemperatur und bei vollständigem Umsatz 20% an **178a** isoliert, allerdings mit einem marginalen Enantiomerenüberschuss von 6% (Tabelle 20, Eintrag 1). Dennoch musste Rhodium in der Reaktion involviert sein, da sich **177a** ohne das Katalysatorsystem im selben Zeitraum nur sehr viel langsamer zum Produkt umsetzte (Eintrag 2). In beiden Fällen machte sich die Deprotonierung des Stickstoffs bei Zugabe von Trimethylaluminium durch eine Trübung der Lösung bemerkbar. Um die geringe Löslichkeit des Anions zu umgehen, wurde *N*-Methylisatin (**177b**) nach einer Literaturvorschrift hergestellt.<sup>[155]</sup> In der 1,2-Addition von Trimethylaluminium zeigte sich allerdings ein recht ähnliches Bild von langsamer Reaktion mit einer geringen Ausbeute und sehr niedrigem Enantiomerenüberschuss von <10% (Eintrag 3). Isatine sind damit scheinbar keine geeigneten Substrate für die stereoselektive Addition mit AlMe<sub>3</sub>.

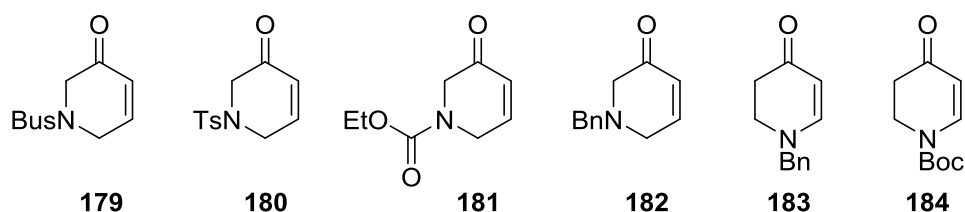
**Tabelle 20.** Additionen an Isatine.

Eintrag	R	AgBF <sub>4</sub> [mol%]	AlMe <sub>3</sub> [Äq.]	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
<b>1</b>	H ( <b>177a</b> )	0	2.0	21	20	6
<b>2</b> <sup>[a]</sup>	H ( <b>177a</b> )	0	2.1	22	<b>177:178</b> = 6:1	-
<b>3</b>	Me ( <b>177b</b> )	7.5	3.0	44	9	<10

Isolierte Ausbeute, ee per HPLC (a) oder GC (b) bestimmt. <sup>[a]</sup> Ohne Rhodium und binap.

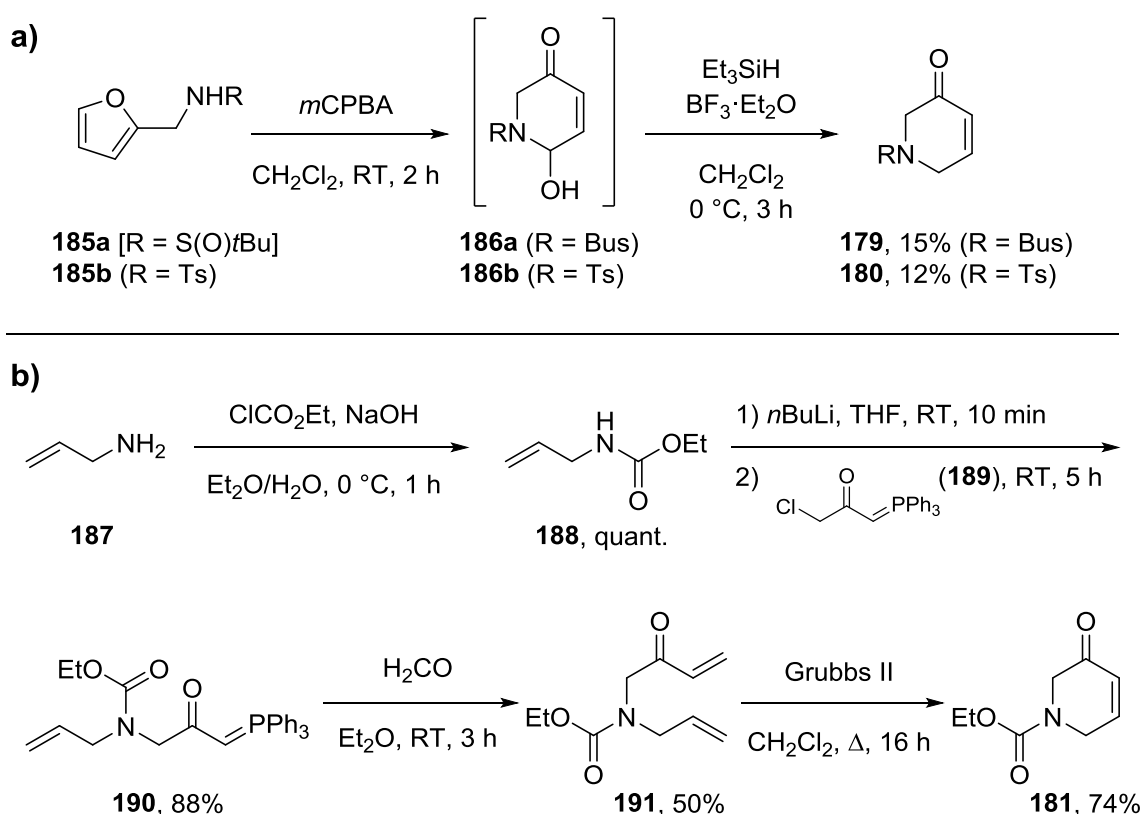
### III.5.3. N-heterocyclische Enone

Das stickstoffhaltige Piperidin-Gerüst ist ein häufig anzutreffendes Strukturmotiv in Verbindungen mit biologischer Aktivität, weshalb auch großer Bedarf an Methoden zur enantioselektiven Darstellung substituierter Derivate besteht.<sup>[156]</sup> Die Bildung N-heterocyclischer tertiärer Allylalkohole durch asymmetrische 1,2-Addition von Alanen wäre, wie auch bei den Carbocyclen, ein effizienter Zugang zu vielseitigen Synthesebausteinen. Im Folgenden wurden deshalb die in Abbildung 36 gezeigten Enone **179-184** hergestellt und auf ihre Eignung als Substrate untersucht.

**Abbildung 36.** N-heterocyclische Enone für die Rhodium-katalysierte 1,2-Addition.

Die Darstellung von **179** erfolgte über eine Aza-Achmatowicz-Reaktion nach einer Vorschrift von Furkert und Husbands. N-(tert-Butylsulfinyl)furfurylamin (**185a**) wurde dazu zuerst mit mCPBA zum geschützten Hydroxydihydropyridinon **186a** umgesetzt und anschließend mit Triethylsilan und Bortrifluorid-Diethyletherat zu **179** defunktionalisiert

(Schema 61a).<sup>[157]</sup> Zwar lag die Ausbeute im einzigen hierzu durchgeführten Versuch mit lediglich 15% deutlich unter den in der Literatur beschriebenen 78%, dennoch ist die Synthese aufgrund ihrer Kürze attraktiv. Ausgehend von *N*-Tosylfurfurylamin (**185b**) wurde auf demselben Weg das Enon **180** dargestellt; die Ausbeute lag mit 12% allerdings im selben niedrigen Bereich. Ein Versuch zur Isolierung des Halbaminals **186b** schlug fehl, wobei unklar ist, ob die angestrebte Umlagerungsreaktion nicht ablief, oder ob sich **186b** wegen seiner vermeintlichen Instabilität bei der Aufarbeitung zersetzte. Beide Reaktionen lassen sich schlecht per Dünnschichtchromatographie verfolgen, sodass auch der zweite Reaktionsschritt als Fehlerquelle in Betracht gezogen werden muss.

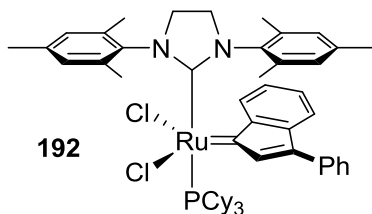


**Schema 61.** Darstellung der Substrate **179**, **180** und **181**.

Eine alternative Methode zur Darstellung dieser Cyclohexenon-Derivate mit Stickstoff in Position 5 über eine Ringschluss-Metathese (RCM) wurde von Cossy et al. publiziert.<sup>[158]</sup> Analog zu der dortigen Boc-geschützten Verbindung wurde die Synthese des Ethylcarbamats **181** durchgeführt (Schema 61b). Nach der quantitativen Schützung von Allylamin (**187**) als entsprechendes Carbamat (**188**) wurde dieses in 88% Ausbeute zum Wittig-Reagenz **190** umgesetzt. In der Wittig-Reaktion mit Formaldehyd konnte das Edukt für die RCM **191** in 50% Ausbeute erhalten werden. Mit dem Grubbs-Katalysator

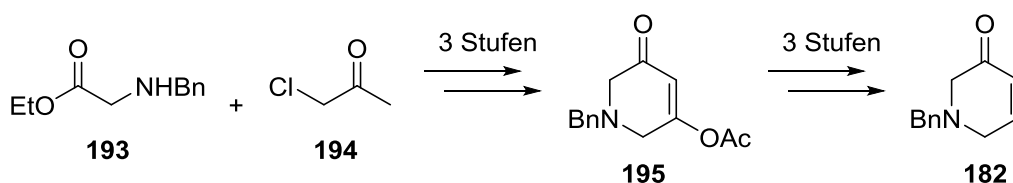


der 2. Generation gelang der Ringschluss zu **181** in 74% Ausbeute, nachdem zuvor mit dem der 1. Generation kein Umsatz des Startmaterials beobachtet wurde. Ebenfalls erfolgreich war die Reaktion auch mit dem in Abbildung 37 abgebildeten Ruthenium-Indenyliden-Katalysator **192**.<sup>††</sup> Hiermit wurde die RCM zeitlich später an **191** durchgeführt, welches zu diesem Zeitpunkt bereits mehrere Monate bei 5 °C lagerte und anteilig polymerisiert war. Eine Ausbeute kann daher nicht angegeben werden.



**Abbildung 37.** Struktur des Ruthenium-Indenyliden-Komplexes **192**.

Das Benzyl-geschützte Derivat **182** wurde von Sandra Gebhardt bereitgestellt.<sup>[159]</sup> Die Synthese erfolgte in einer Kombination verschiedener Literaturvorschriften über das vinyloge Anhydrid **195** (Schema 62).<sup>[156a]</sup> Dieses wurde aus dem entsprechenden Diketon dargestellt, das wiederum über eine nukleophile Substitution und Dieckmann-Kondensation aus *N*-Benzylglycinethylester (**193**) und Chloraceton (**194**) zugänglich war.<sup>[160]</sup> Anschließend wurde **195** zum vinylogen Methylester umgesetzt, der zunächst reduziert und dann einer sauren Eliminierung zu **182** unterzogen wurde.<sup>[161]</sup>



**Schema 62.** Darstellung von **182** durch Gebhardt.<sup>[159]</sup>

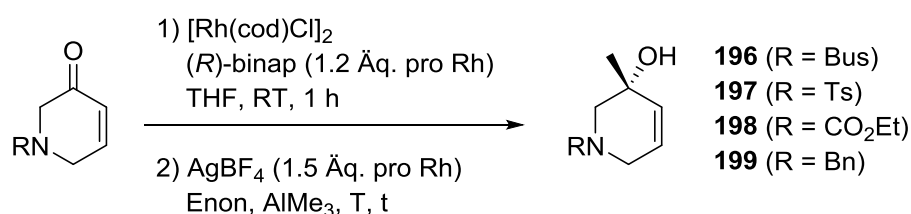
In der katalysierten 1,2-Addition lieferte das Busyl-substituierte Enon **179** bei einer Katalysatorbeladung von lediglich 1 mol% Rhodium eine Ausbeute von 37% des Allylkohols **196** mit ausgezeichneten 96% *ee* (Tabelle 21, Eintrag 1). Die Verdopplung der Menge an Katalysator und weitere Erhöhung des Überschusses von Trimethylaluminium steigerte die Ausbeute geringfügig auf 42% bei 97% *ee* (Eintrag 2). Ein ähnliches Bild ergab sich mit 40% Ausbeute bei der Addition an das Tosyl-geschützte Derivat **180** (Eintrag 3), wobei eine Bestimmung des *ee* hier bislang nicht möglich war.

<sup>††</sup> Der Metathese-Katalysator **192** war eine freundliche Spende der Umicore GmbH, Hanau-Wolfgang.

Problematischer gestaltete sich die Umsetzung in Anwesenheit einer Carbamat-Gruppe, d.h. beim Enon **181**. Selbst mit 5 mol% Rhodium konnten nach vollständigem Umsatz lediglich 16% des Allylalkohols **198** isoliert werden. Der Enantiomerenüberschuss betrug dabei 98% (Eintrag 4). Bei der gaschromatographischen Analyse des Reaktionsverlaufs fiel auf, dass sich das Edukt bereits vor der Zugabe von Trimethylaluminium, also nur in Gegenwart des Rhodium/binap-Komplexes und  $\text{AgBF}_4$ , anteilig zersetzt hatte. Die Instabilität entsprechender Carbamat-geschützter Dihydropyridone ist auch in der Literatur beschrieben und nimmt scheinbar mit der Größe der Schutzgruppe ab: Für das *tert*-Butylcarbamate empfehlen De Kimpe et al. dessen Verwendung innerhalb von zwei Wochen.<sup>[162]</sup> Malinakova und Liebeskind berichteten sogar, dass vom Methylcarbamate aufgrund dessen schneller Zersetzung keine korrekte Elementaranalyse erhalten wurde.<sup>[163]</sup>

Im Fall des Benzyl-geschützten Dihydropyridons **182** wurde kein Produkt einer 1,2-Addition isoliert (Eintrag 5). Bei 0 °C trat zunächst keine Reaktion ein, während das Erwärmen des Gemischs auf Raumtemperatur eine rasche Zersetzung des Edukts zur Folge hatte.

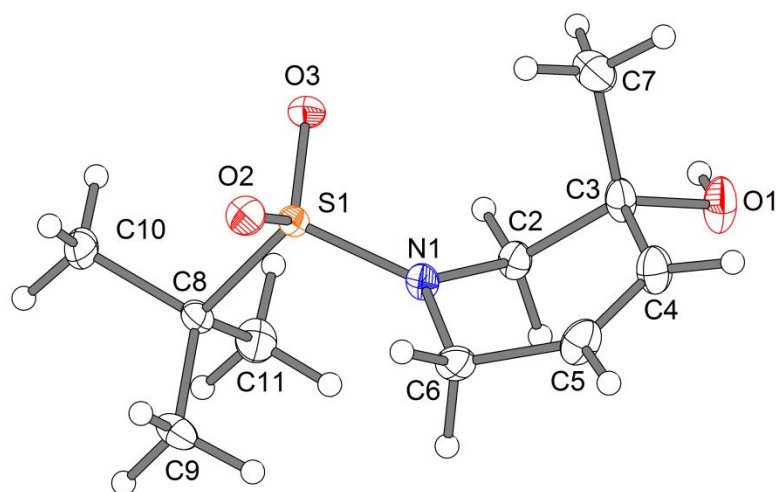
**Tabelle 21.** Rhodium-katalysierte enantioselektive 1,2-Addition von Trimethylaluminium an 1,6-Dihydropyridin-3(2*H*)-one.



Eintrag	Enon, R =	„Rh“ <sup>[a]</sup> [mol%]	$\text{AlMe}_3$ [Äq.]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	Bus ( <b>179</b> )	1	2.2	40	21	37	96
2	Bus ( <b>179</b> )	2	3.0	40	24	42	97
3	Ts ( <b>180</b> )	1	2.2	40	5	40	n.b.
4	$\text{CO}_2\text{Et}$ ( <b>181</b> )	5	3.0	40	4.5	16	98
5	Bn ( <b>182</b> )	5	2.5	0→RT	3.5	0	-

Isolierte Ausbeute. *ee* per GC bestimmt. <sup>[a]</sup> Tatsächliche Menge Rhodium.

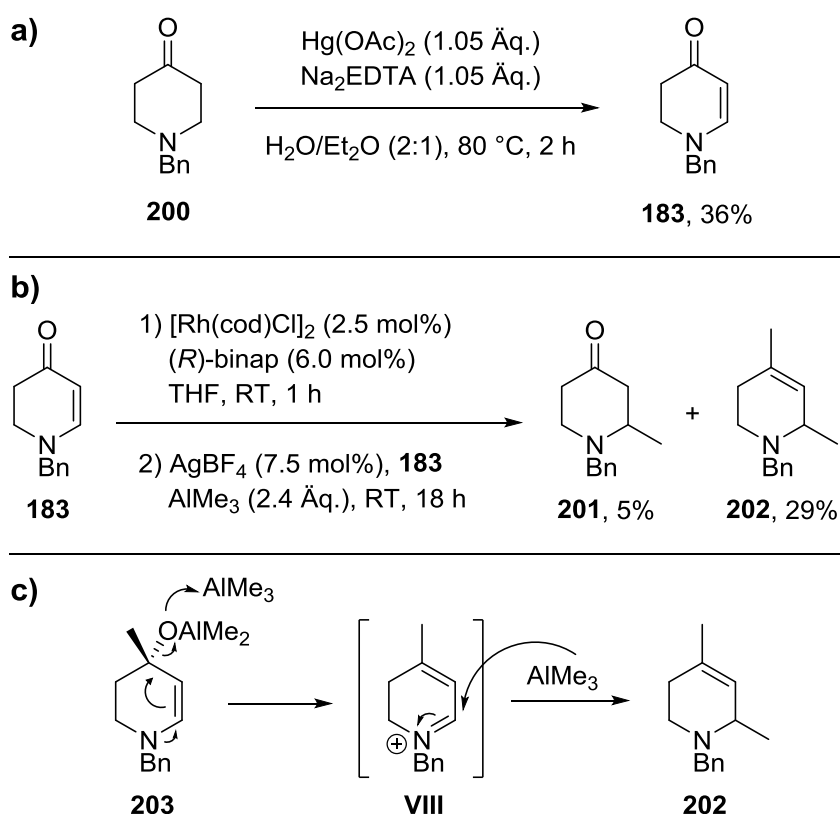
Durch langsames Verdampfen einer Lösung war es möglich, röntgenkristallographisch analysierbare Kristalle von **196** zu erhalten. Aufgrund des darin enthaltenen Schwefelatoms war die Bestimmung der absoluten Konfiguration möglich, die mit der aus der entsprechenden Umsetzung von Cyclohex-2-enon (**26**) erwarteten übereinstimmte (Abbildung 38). Wie die Ergebnisse aus Tabelle 21 zeigen, ist es möglich, die enantioselektive 1,2-Addition von Trimethylaluminium an *N*-heterocyclische Enone durchzuführen. Eine Bedingung scheint allerdings zu sein, dass das Stickstoffatom durch Substitution mit einer elektronenziehenden Gruppe keine (Lewis-)basischen Eigenschaften hat. Die erzielbaren Enantiomerenüberschüsse der Produkte liegen dann mit  $\geq 96\%$  in derselben ausgezeichneten Größenordnung wie die der rein carbocyclischen Allylalkohole. Für das Ethylcarbamat **181** wurde, anders als bei den Sulfonamiden **179** und **180**, bislang keine Ausbeute in präparativ sinnvoller Höhe erzielt. Die Verwendung einer stabileren Schutzgruppe wie Boc könnte hier jedoch in Zukunft Abhilfe schaffen.



**Abbildung 38.** ORTEP-Zeichnung von Verbindung **196**. Details siehe Kapitel G.II.

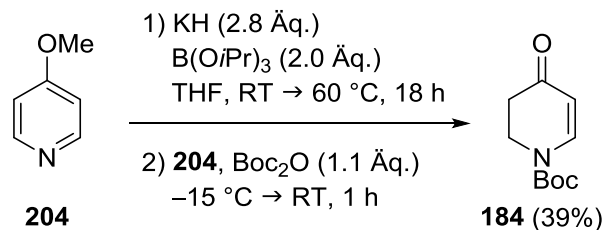
Das Benzyl-geschützte Dihydropyridin-4-on **183** wurde nach einer Literaturvorschrift durch Oxidation aus dem Piperidin-4-on **200** synthetisiert (Schema 63a).<sup>[164]</sup> Bei der Rhodium-katalysierten Umsetzung mit Trimethylaluminium wurde allerdings nicht das Produkt der 1,2-Addition, sondern in 5% Ausbeute das der 1,4-Addition **201** erhalten. Als Hauptprodukt wurde in 29% Ausbeute Verbindung **202** isoliert (Schema 63b). Dessen Bildung könnte auf die Konjugation der C,C-Doppelbindung mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffatoms zurückgeführt werden. Diese könnte die Eliminierung einer Aluminium-Sauerstoff-Spezies – möglicherweise durch zusätzliche Aktivierung der

Abgangsgruppe durch Trimethylaluminium als Lewis-Säure – aus dem gegebenenfalls gebildeten Allylkoholat **203** begünstigen. Das so gebildete Iminiumion **VIII** sollte als starkes Elektrophil mit überschüssigem Trimethylaluminium eine Additionsreaktion eingehen können (Schema 63c). Dass **202** aus **201** durch 1,2-Addition mit anschließender Eliminierung in einer nennenswerten Ausbeute von 29% gebildet wurde, erscheint dagegen unmöglich. In Gegenwart von Trimethylaluminium ist eine dementsprechend große Menge einer Protonenquelle zur Hydrolyse des nach der 1,4-Addition an **183** erhaltenen Enolats zu **201** undenkbar.



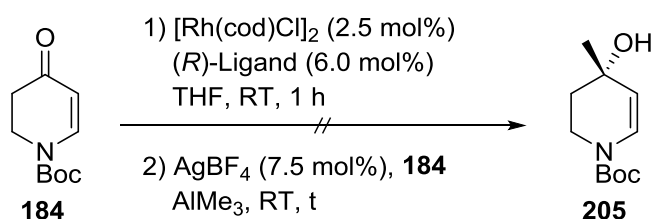
**Schema 63.** a) Darstellung des Benzyl-geschützten Dihydropyridin-4-ons **183**. b) Dessen Rhodium-katalysierte Umsetzung mit Trimethylaluminium. c) Vorschlag für den Mechanismus der Bildung von **202**.

Die Darstellung des Boc-geschützten Dihydropyridin-4-ons **184** war über o.g. Route nicht möglich und erfolgte deshalb reduktiv aus 4-Methoxypyridin (**204**, Schema 64).<sup>[165]</sup> In den katalysierten Umsetzungen mit Trimethylaluminium konnte der gewünschte Allylkohol **205** jedoch nicht erhalten werden (Tabelle 22). Trotz Verwendung mehrfacher molarer Überschüsse des Organyls wurde sowohl mit dem Rhodium/binap-Komplex (Einträge 1 und 2), als auch mit dem segphos-Liganden (Eintrag 3) lediglich die langsame Zersetzung des Edukts festgestellt.



**Schema 64.** Darstellung des Boc-geschützten Dihydropyridin-4-ons **184**.

**Tabelle 22.** Rhodium-katalysierte Umsetzung des Boc-geschützten Dihydropyridin-4-ons **184** mit Trimethylaluminium.



Eintrag	Ligand	AlMe <sub>3</sub> [Äq.]	t [h]	Umsatz [%]	Ausbeute [%]
1	binap ( <b>18</b> )	2.4 (+ 1.2)	22 (+ 26)	53 (85)	0
2	binap ( <b>18</b> )	5.0	21	82	0
3	segphos ( <b>24</b> )	3.1	46	83	0

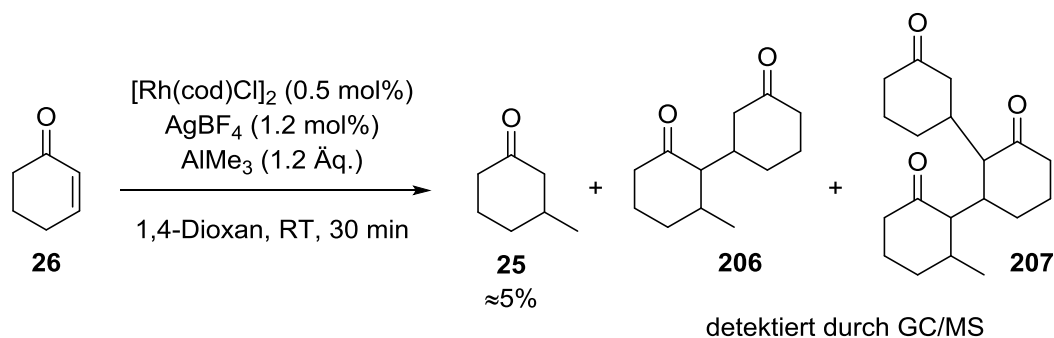
Umsatz per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen, Ausbeute per <sup>1</sup>H-NMR des Rohprodukts bestimmt.

Obwohl die Anwesenheit einer *N*-Benzyl-Gruppe in Konjugation zum Enon die 1,2-Addition vermutlich nicht verhinderte (vgl. Vorschlag zur Bildung von **202**) macht sie durch ihren +M-Effekt und die damit verbundene Einleitung von Folgereaktionen zumindest die Isolierung des Allylalkohols unmöglich. Im Fall von **184** hat die Carbamat-Gruppe ohnehin eine intrinsische Empfindlichkeit gegenüber Nukleophilen wie Trimethylaluminium. Durch die Konjugation mit dem elektronenziehenden Enon wird diese Elektrophilie weiter gesteigert, sodass es unter den Reaktionsbedingungen und den langen Reaktionszeiten gemäß Tabelle 22 zur Entschützung der Verbindung kommen kann. Ob und welche der genannten möglichen Nebenreaktionen in den durchgeführten Versuchen tatsächlich auftraten, wurde nicht weiter untersucht, allerdings lässt sich festhalten, dass eine starke Veränderung der elektronischen Eigenschaften des Enon-Systems ungünstig für die Darstellung der Allylalkohole ist.

### III.6. 1,4-Addition

Wie bereits in der Einleitung (Kapitel A.III.2) und im Abschnitt über die kinetischen Racematspaltungen (Kapitel C.I.3) beschrieben wurde, kommt es mit Trimethylaluminium in Gegenwart des achiralen  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Komplexes zur 1,4-Addition an Cyclohex-2-enon (**26**) und seine Derivate. Nachfolgend wurde untersucht, ob sich der für die enantioselektive 1,2-Addition bewährte Zusatz von Silbertetrafluoroborat zur Reduzierung der Katalysatorbeladung auch auf diese Reaktion anwenden ließe.

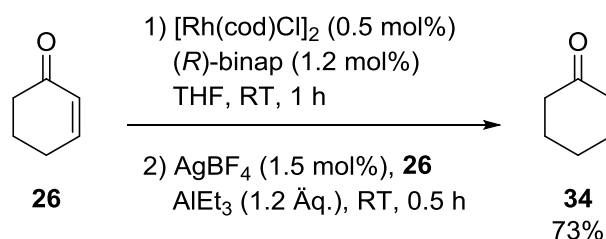
Hierzu wurde das Silbersalz zu der Lösung von  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  im für die konjugierte Addition am besten geeigneten Lösungsmittel 1,4-Dioxan gegeben. Mit Cyclohex-2-enon (**26**) und Trimethylaluminium bildeten sich statt der von Siewert bestimmten 67% Ausbeute<sup>[56a]</sup> an **25** allerdings nach 30 min bei Raumtemperatur lediglich 5% (per GC bestimmt). Dieselbe aus der Reaktionsmischung entnommene Probe wurde anschließend per GC/MS analysiert. Anhand von Signalen mit den Massen 208 und 304 sowie passenden Fragmentierungsmustern wurde eindeutig die Bildung der dimeren (**206**) und trimeren (**207**) Produkte von (Oligo-)Michael-Additionen nachgewiesen (Schema 65). Die vergleichbaren Nebenreaktionen berichteten bereits Ashby und Heinsohn bei der Nickel-katalysierten konjugierten Addition von Trimethylaluminium an cyclische Enone.<sup>[166]</sup> In diesem Zusammenhang ist auch von der Bildung höherer Oligomere bis zu Polymeren auszugehen, die entweder zu schwerflüchtig für die Gaschromatographie waren oder im Rahmen der Mikro-Aufarbeitung der Proben abgetrennt wurden (vgl. Experimenteller Teil, GP1).



**Schema 65.** Versuchte Rh-katalysierte 1,4-Addition von Trimethylaluminium mit Silbertetrafluoroborat.

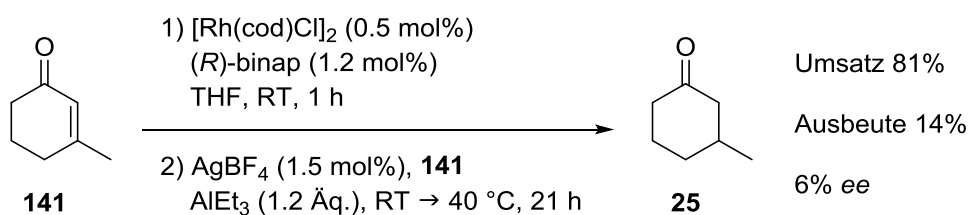
### III.7. Verwendung anderer Nukleophile

In der eigenen Diplomarbeit wurde im Fall der Umsetzung von Cyclohex-2-enon (**26**) mit Triethylaluminium über die Reduktion der C,C-Doppelbindung in 47% Ausbeute berichtet.<sup>[70]</sup> Die Durchführung dieses Experimentes unter den Bedingungen mit 0.5 mol% des Rhodium-Komplexes und Silbertetrafluoroborat konnte dieses Ergebnis deutlich verbessern. Nach 0.5 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurden 73% Cyclohexanon (**34**) detektiert (Schema 66).



**Schema 66.** Rhodium-katalysierte konjugierte Reduktion von Cyclohex-2-enon (**26**) mit Triethylaluminium. Ausbeute per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.

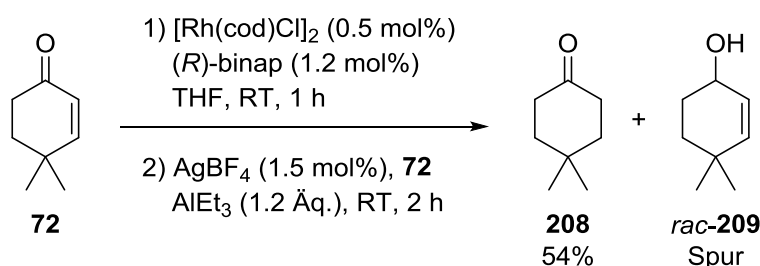
Die Reduktion von 3-Methylcyclohex-2-enon (**141**) lieferte unter den silberfreien Bedingungen 13% des sekundären Allylalkohols mit 23% *ee*.<sup>[70]</sup> Mit dem Silber-Additiv und reduzierter Katalysatorbeladung wurde allerdings statt der 1,2- eine 1,4-Reduktion beobachtet. Nach 21 h waren 81% des eingesetzten Enons **141** konsumiert worden; dabei kam es zur konjugierten Reduktion und der Bildung von 14% **25** mit 6% *ee* (Schema 67).



**Schema 67.** Rhodium-katalysierte konjugierte Reduktion von 3-Methylcyclohex-2-enon (**141**) mit Triethylaluminium. Umsatz, Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.

Da erfahrungsgemäß konjugierte Additionen an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) gehemmt sind, wurde dieses eingesetzt um die Selektivität hin zur 1,2-Reduktion zu verschieben. Die entsprechende Umsetzung in Schema 68 führte jedoch wie bei den anderen Enonen zur Entstehung des gesättigten Ketons. Das Keton **208** bildete sich in

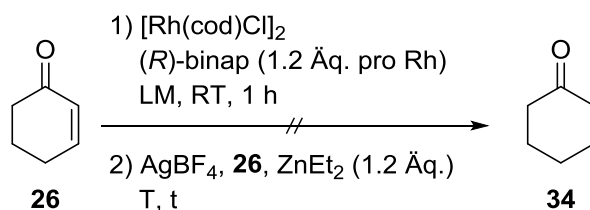
einer guten Ausbeute von 54%, während der Allylalkohol **209** zwar in Spuren, jedoch nur racemisch detektiert wurde.



**Schema 68.** Rhodium-katalysierte konjugierte Reduktion von 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) mit Triethylaluminium. Ausbeute und *ee* per GC gegen internen Standard Mesitylen.

Wurde anstelle von Triethylaluminium Diethylzink eingesetzt, konnte keine Produktbildung festgestellt werden (Tabelle 23). Im üblichen Lösungsmittel THF kam es sowohl unter den Bedingungen mit Silbertetrafluoroborat und 1 mol% Rhodium (Eintrag 1), als auch ohne Silberzusatz und dafür mit 5 mol% Rhodium (Eintrag 2) lediglich zur langsamen Zersetzung von Cyclohex-2-enon (**26**). Bei Durchführung der Reaktion in Toluol war diese Zersetzung deutlich verlangsamt, jedoch konnte auch hier kein Reduktions- oder Additionsprodukt detektiert werden (Eintrag 3).

**Tabelle 23.** Rhodium-katalysierte Umsetzungen von Cyclohex-2-enon (**26**) mit Diethylzink.



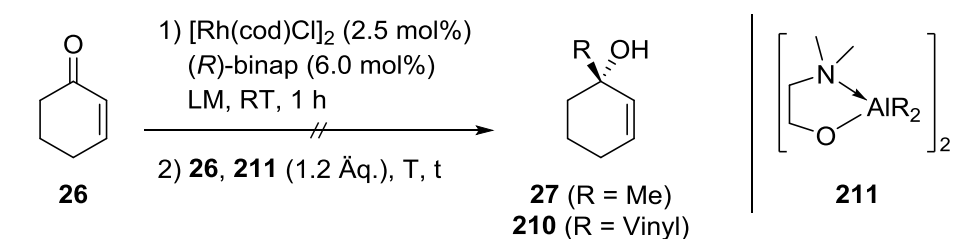
Eintrag	Rh [mol%]	$\text{AgBF}_4$ [mol%]	LM	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	Ausbeute [%]
1	1	1.5	THF	RT	22	40	0
2	5	0	THF	RT	22	50	Spur
3	1	1.5	Toluol	0→RT	20	13	0

Umsatz und Ausbeute per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.



Die Arbeitsgruppen von Schumann und Schmalz berichteten vor einiger Zeit über die intramolekular Stickstoff-stabilisierten Organoaluminiumalkoxide **211** (Tabelle 24) und deren unkatalysierte sowie Nickel-katalysierte Addition an Aldehyde, Imine und Enone.<sup>[167]</sup> Aufgrund dieser Stabilisierung und ihres unter Normalbedingungen festen Aggregatzustands sind diese Organyle etwas leichter zu handhaben als die bislang eingesetzten Aluminiumtriorganyle. Insgesamt wurden jedoch nur wenige Anwendungsbeispiele gezeigt. Es sollte deshalb untersucht werden, ob sich diese Verbindungen in der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition einsetzen ließen. Die Dimethyl- und Divinyl-substituierten Vertreter von **211** wurden dazu gemäß der Literaturvorschriften synthetisiert. Unter den normalen Reaktionsbedingungen der 1,2-Addition in THF wurde mit **Me-211** bereits nach 30 min ein langsamer Umsatz von **26**, jedoch keine Produktbildung detektiert. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C änderte an diesem Verlauf nichts (Eintrag 1). Es wurde vermutet, dass das koordinativ bereits abgesättigte Reagenz **211** besser in einem nicht-koordinierenden Lösungsmittel zur Reaktion gebracht werden könnte. Wie in den von Schumann und Schmalz beschriebenen Nickel-katalysierten Reaktionen wurde daher Toluol gewählt. Hiermit wurde jedoch kein Umsatz festgestellt (Eintrag 2). Mit Vinyl-**211** wiederum wurde nur die Zersetzung von **26** festgestellt. Das u.U. gaschromatographisch instabile Zielprodukt **210** wurde dabei auch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts nicht identifiziert (Eintrag 3).

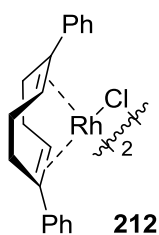
**Tabelle 24.** Rhodium-katalysierte Umsetzungen von Cyclohex-2-enon (**26**) mit intramolekular Stickstoff-stabilisierten Organoaluminiumalkoxiden **211**.



Eintrag	R	LM	T [°C]	t [h]	Umsatz [%]	Ausbeute [%]
1	Me	THF	RT→50	21	83	0
2	Me	Toluol	RT	1	0	0
3	Vinyl	Benzol	RT→50	20	quant.	0

Umsatz und Ausbeute per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.

Somit scheint Trimethylaluminium nach wie vor das einzige Alan zu sein, mit dem die Rhodium-katalysierte enantioselektive 1,2-Addition von Alkylgruppen an cyclische Enone erfolgreich vonstattengeht. Die Verwendung von Triethylaluminium führte bei drei untersuchten Enonen mit dem  $[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$ -Komplex und Silbertetrafluoroborat zur konjugierten Reduktion des Enons. Für 3-Methylcyclohex-2-enon (**141**) bedeutet dies eine Umkehr der Regioselektivität im Vergleich zur Reaktion ohne Silbersalz.<sup>[70]</sup> Als Quelle eines Ethyl-Nukleophils scheint das aus der Titan- und Kupfer-Katalyse bewährte Diethylzink mit dem hier verwendeten Rhodium/binap-Komplex keine Option zu sein. Die intramolekular stabilisierten Schumann-Reagenzien **211** konnten ebenfalls keine entsprechenden Additionsprodukte liefern. In der eigenen Diplomarbeit wurde mit dem Dien-Komplex  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  gezeigt, dass die 1,2-Addition von Triethylaluminium Rhodium-katalysiert jedoch prinzipiell und sogar in einer guten Ausbeute möglich ist (vgl. Schema 9, Seite 14).<sup>[70]</sup> Somit bietet es sich für die Zukunft an, nach alternativen Liganden zu suchen, wobei der Untersuchung des bereits als aussichtsreich postulierten chiralen  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Derivats von Hayashi et al.<sup>[168]</sup> (Abbildung 39) dabei nach wie vor höchste Priorität eingeräumt werden sollte.



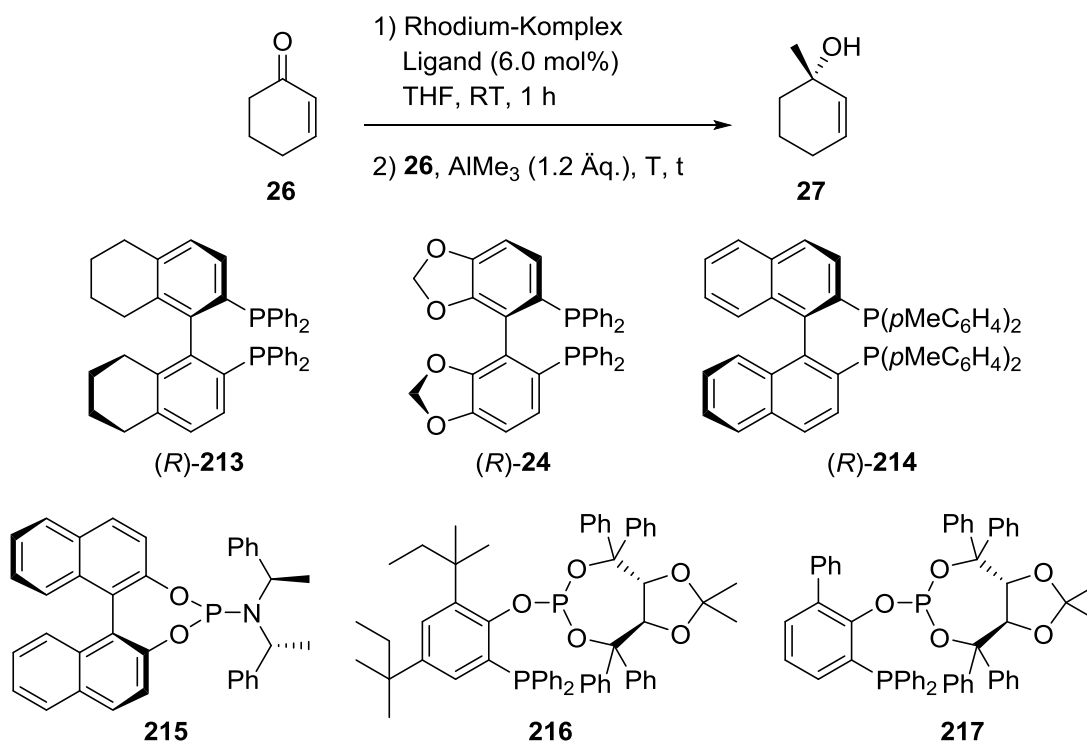
**Abbildung 39.** Chiraler Rhodium/Dien-Komplex **212**.

### III.8. Verwendung anderer Katalysatorsysteme

Ergänzend zu den bereits von Siewert getesteten Phosphinliganden (Triphenyl- sowie Tri-*n*-butylphosphin, nmdpp, dppe, dppb, diop, binap), die mit Ausnahme von binap (**18**) bestenfalls marginale Ausbeuten des Allylalkohols **27** lieferten, wurden nachfolgend weitere eingesetzt (Tabelle 25). Die Reaktionen mit den binap-Derivaten H<sub>8</sub>-binap (**213**), segphos (**24**) und tol-binap (**214**) wurden zunächst 4 h bei 0 °C und dann bei Raumtemperatur gerührt. Mit **213** konnten so gaschromatographisch 94% Ausbeute und 98% *ee* bestimmt werden (Eintrag 1). Im Fall von **24** waren nach 5 h erst 49% des Enons umgesetzt, weshalb die Reaktion über Nacht weiter gerührt wurde. Nach insgesamt 24 h hatten sich bei vollständigem Umsatz 81% **27** mit 99% *ee* gebildet (Eintrag 2). Mit **214** wiederum wurde der Allylalkohol in quantitativer Ausbeute und mit 97% *ee* erhalten (Eintrag 3). Die Kombination aus tol-binap (**214**) und [Rh(cod)OMe]<sub>2</sub> als Rhodiumquelle wurde im Hinblick auf die geplanten NMR-Studien (vgl. Kapitel C.II) getestet. In lediglich 2 h Reaktionszeit wurden 88% von **27** mit 99% *ee* bei einem Umsatz von 91% gebildet. Aus dieser Sicht steht einem Einsatz des [Rh(tol-binap)OMe]<sub>2</sub>-Komplexes in den NMR-Experimenten nichts im Wege. Der Phosphoramidit-Ligand **215** erwies sich hingegen als ungeeignet für die enantioselektive 1,2-Addition; sowohl die Ausbeute, als auch der Enantiomerenüberschuss waren gering (Eintrag 5). Die Reaktionen mit den SchmalzPhos<sup>[169]</sup>-Liganden<sup>§§</sup> **216** und **217** führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Schon nach 1 h wurde jeweils der vollständige Umsatz des Enons festgestellt, wobei jedoch keinerlei Produkte per Gaschromatographie detektiert werden konnten (Einträge 6–8). Biaryl-basierte Bisphosphin-Liganden sind somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt die einzigen geeigneten Systeme.

---

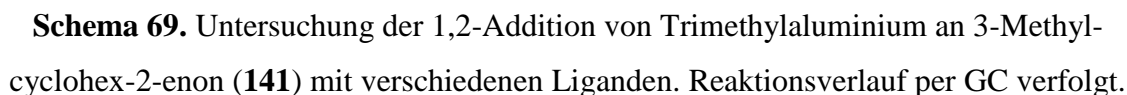
§§ **154** und **155** wurden freundlicherweise bereitgestellt von Prof. Dr. H.-G. Schmalz, Department für Chemie, Universität zu Köln.

**Tabelle 25.** 1,2-Addition von Trimethylaluminium an Cyclohex-2-enon (**26**) mit verschiedenen Liganden.

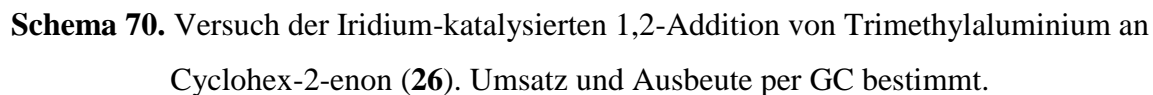
Eintrag	Rh [mol%]	Ligand	T [°C]	t [h]	Ausbeute	<i>ee</i>
					[%]	[%]
<b>1</b>	[Rh(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cl] <sub>2</sub> , 2.5	( <i>R</i> )-H <sub>8</sub> -binap ( <b>213</b> )	0→RT	5	94	98
<b>2</b>	[Rh(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cl] <sub>2</sub> , 2.5	( <i>R</i> )-segphos ( <b>24</b> )	0→RT	24	81	99
<b>3</b>	[Rh(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cl] <sub>2</sub> , 2.5	( <i>R</i> )-tol-binap ( <b>214</b> )	0→RT	5	quant.	97
<b>4</b> <sup>[a]</sup>	[Rh(cod)OMe] <sub>2</sub> , 2.5	( <i>R</i> )-tol-binap ( <b>214</b> )	RT	2	88 <sup>[b]</sup>	99
<b>5</b>	[Rh(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cl] <sub>2</sub> , 2.5	<b>215</b> <sup>[c]</sup>	30	18	13	18
<b>6</b>	[Rh(cod)Cl] <sub>2</sub> , 2.5	<b>216</b>	RT	1	0 <sup>[d]</sup>	-
<b>7</b>	[Rh(cod)Cl] <sub>2</sub> , 2.5	<b>217</b>	RT	1	0 <sup>[d]</sup>	-
<b>8</b>	[Rh(cod) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> , 5.0	<b>217</b>	RT	1	0 <sup>[d]</sup>	-

Umsatz, Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen. <sup>[a]</sup> In Schritt 1) 23 h gerührt. <sup>[b]</sup> Umsatz 91%. <sup>[c]</sup> 12 mol% **215**. <sup>[d]</sup> Vollständige Zersetzung.

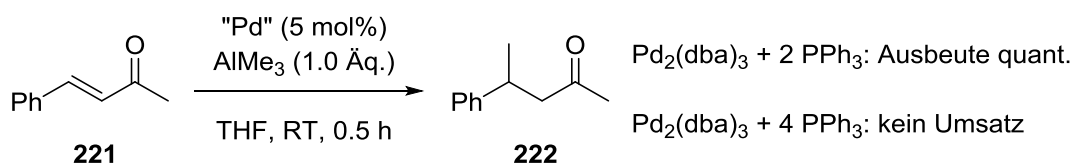
Chelatisierende Phosphinliganden mit Binaphthyl-Rückgrat brachten bislang jedoch keinen Erfolg in der enantioselektiven 1,2-Addition von Trimethylaluminium an 3-Methylcyclohex-2-enon (**141**, vgl. Tabelle 17, Eintrag 7). Aus synthetischer Sicht wäre der entsprechende Allylalkohol ein Schlüsselintermediat in der effizienten Totalsynthese



Iridium-Komplexe wurden in der Vergangenheit nur sehr selten für Additionsreaktionen an ungesättigte Ketone eingesetzt.<sup>[47,170]</sup> Der zu dem dimeren Rhodium-Katalysator homologe Iridium-Komplex  $[\text{Ir}(\text{binap})\text{Cl}]_2$  wurde deshalb mit Trimethylaluminium und Cyclohex-2-enon (**26**) umgesetzt. Ohne Bildung des tertiären Allylalkohols **27** konnte in diesem Experiment jedoch lediglich die langsame Zersetzung des Edukts festgestellt werden (Schema 70).



Palladiumkomplexe hingegen fanden in der Literatur bereits Anwendung als Katalysatoren für die konjugierte Addition von Boronsäuren.<sup>[11b,171]</sup> Auch Additionsreaktionen von Trimethyl- und Triethylaluminium an acyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone wurden in der Literatur bereits beschrieben. In einer Publikation von Ogoshi, Kurosawa et al. zum Einfluss von Lewis-Säuren auf das Gleichgewicht zwischen  $\eta^2$ -Olefin- und  $\eta^3$ -Allylkomplexen von Palladium(0) und Enonen wird beiläufig der entscheidende Einfluss der Stöchiometrie von Metall und Phosphinliganden hervorgehoben (Schema 71).<sup>[172]</sup> Die Autoren führen das Ausbleiben des Umsatzes bei einem 2:1-Verhältnis zwischen Triphenylphosphin und Palladium auf die vollständige Besetzung aller Koordinationsstellen am Metall zurück, welche eine Transmetallierung der Methylgruppe vom Aluminium verhindert.

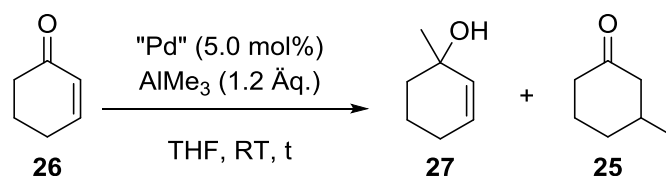


**Schema 71.** Einfluss des Palladium/Phosphin-Verhältnisses in der konjugierten Addition von Trimethylaluminium nach Kurosawa.<sup>[172]</sup>

Die eigenen Umsetzungen von Cyclohex-2-enon (**26**) mit Trimethylaluminium in Anwesenheit von verschiedenen Palladium-Komplexen sind in Tabelle 26 zusammengefasst. Mit Palladium(0) in Abwesenheit von Phosphinliganden kam es zur annähernd quantitativen 1,4-Addition einer Methylgruppe (Eintrag 1). Die Verwendung von binap (**18**) und damit eine zweifache Phosphin-Koordination am Metallzentrum hingegen ergab wie im Beispiel von Ogoshi, Kurosawa et al. praktisch keinen Umsatz des Enons (Eintrag 2). Der Wechsel auf  $\text{Pd}(\text{binap})\text{Cl}_2$  als Palladium(II)-Komplex führte wiederum zu einem raschen Umsatz von **26**, wobei aber lediglich 7% 3-Methylcyclohexanon (**25**) detektiert wurden. Die Bildung des tertiären Allylalkohols **27** wurde dabei in keiner der Reaktionen festgestellt. Im März 2013 publizierten Aurrecoechea, Álvarez et al. präparative und theoretische Studien zur racemischen Palladium-katalysierten konjugierten Addition von Zinkorganylen an lineare und cyclische Enone. Für die Übertragung von Ethyl-, Cyclohexyl- und Phenylresten auf **26** unter Verwendung von 5 mol%  $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  wurden dabei Ausbeuten von 91%, 80% und 85% beschrieben. Hierin wurden die bereits beobachteten Effekte bezüglich der Phosphin-Liganden ebenfalls bestätigt: Bei einem P/Pd-Verhältnis von  $\geq 2:1$  fielen die Produkte nur noch in geringen Ausbeuten von bis zu 20%, meist jedoch von  $<10\%$ , an. Es zeigte sich außerdem, dass sowohl Palladium(0)- als

auch Palladium(II)-Komplexe die Reaktionen mit ähnlich guten Ausbeuten katalysieren. Die Autoren gehen davon aus, dass letztere zunächst *in situ* reduziert werden.<sup>[173]</sup> Angesichts dieser Resultate wurde die Addition von Trimethylaluminium ebenfalls mit  $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  durchgeführt. Innerhalb von 1 h wurde **26** dabei vollständig umgesetzt unter Bildung von 81% des gesättigten Ketons **25** (Eintrag 4). Bei Zugabe von Trimethylaluminium kam es zur sofortigen Schwarzfärbung der zuvor klaren Lösung, was sich mit der Hypothese einer Palladium(0)-Katalyse deckt. Da eine 1,2-selektive Methyladdition nach diesen Versuchen nicht aussichtsreich erschien, wurden die Arbeiten auf diesem Gebiet eingestellt.

**Tabelle 26.** Palladium-katalysierte Reaktionen von Cyclohex-2-enon (**26**) mit Trimethylaluminium.



Eintrag	„Pd“	t [h]	Umsatz [%]	Ausbeute <b>27</b> [%]	Ausbeute <b>25</b> [%]
<b>1</b>	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	2	quant.	0	99
<b>2</b>	$\text{Pd}(\text{dba})_2 + (R)\text{-binap}$ (5.5 mol%)	2	3	0	0
<b>3</b>	$\text{Pd}[(R)\text{-binap}]\text{Cl}_2$	1	95	0	7
<b>4</b>	$\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	1	quant.	<1	81

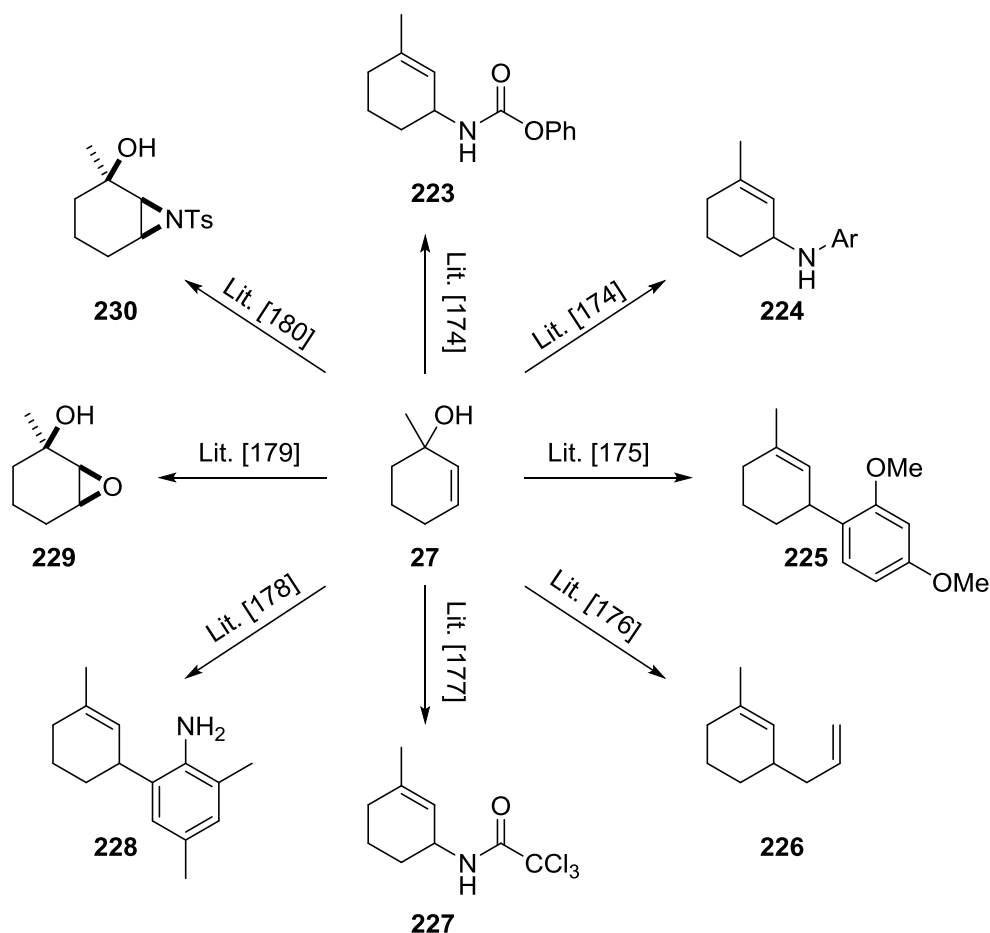
Umsatz, Ausbeute und *ee* per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.

Die Palladium-katalysierte 1,4-Addition von Trialkylalanen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone ist in sehr guten Ausbeuten möglich, wie bereits in der Literatur<sup>[172]</sup> an acyclischen und in der vorliegenden Arbeit nun auch an cyclischen Substraten demonstriert wurde. Sobald eine Reaktion mit den bislang verwendeten Komplexen eintrat, handelte es sich aber stets um eine konjugierte Addition. Angesichts der Tatsache, dass diese Art der (sogar enantioselektiven) Addition von Alkylgruppen unter Kupferkatalyse praktisch bis zur Perfektion optimiert wurde, scheint die diesbezügliche Untersuchung und somit der Einsatz eines deutlich teureren Übergangsmetalls wie Palladium nach derzeitigem Stand nicht sinnvoll.

## IV. Verwendung der enantiomerenreinen tertiären Allylalkohole als Synthesebausteine

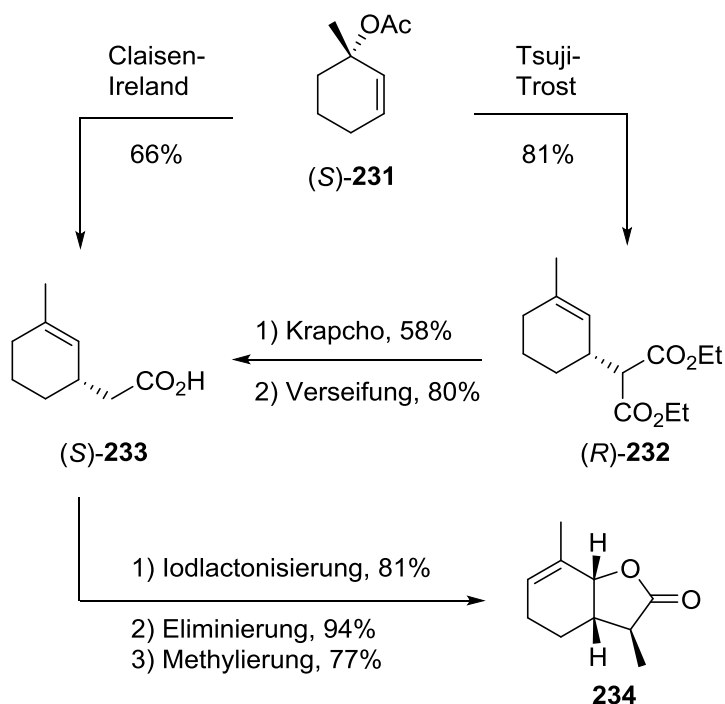
Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit hergestellten enantiomerenreinen Allylalkohole sind wertvolle Bausteine für die organische Synthese. Die vielseitige Verwendbarkeit dieser Stoffklasse zur Darstellung komplexer Moleküle wurde erst vor kurzem in einem Übersichtsartikel zusammengefasst und hervorgehoben.<sup>[67]</sup> Racemisches 1-Methylcyclohex-2-en-1-ol (**27**) findet sich in der Literatur in einer Reihe verschiedener Transformationen, von denen die wichtigsten in Schema 72 abgebildet sind. Im Uhrzeigersinn, beginnend oben mittig sind vier Ergebnisse der Calcium-Katalyse aus der Arbeitsgruppe Niggemann dargestellt: Die Verbindungen **223** und **224** sind Produkte allylischer Aminierungen,<sup>[174]</sup> **225** stammt aus der Friedel-Crafts-Alkylierung von Resorcindimethylether<sup>[175]</sup> und **226** aus der Kupplung mit Allyltrimethylsilan.<sup>[176]</sup> Aggarwal publizierte die Overman-Umlagerung zum Allylamin **227**;<sup>[177]</sup> außerdem demonstrierten Pullarkat und Leung die Palladium-katalysierte allylische Aminierung mit anschließender Claisen-Umlagerung zu **228**.<sup>[178]</sup> Bei den gezeigten allylischen Substitutionen wurde die Frage der Stereospezifität, d.h. in diesem Falle 1. oder 2. Reaktionsordnung und damit die des Erhalts des Enantiomerenüberschusses nicht adressiert. Bei der konzertiert verlaufenden sigmatropen Overman-Umlagerung ist ausgehend von enantiomerenreinem **27** nicht mit einer Racemisierung zu rechnen, ebenso wenig wie bei der diastereoselektiven Epoxidierung zu **229**<sup>[179]</sup> oder der Aziridinierung zu **230**.<sup>[180]</sup>





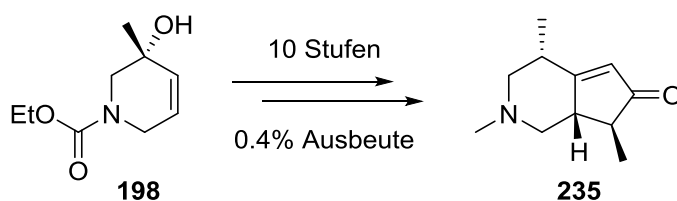
**Schema 72.** Literaturbekannte Transformationen ausgehend von *rac*-1-Methylcyclohex-2-en-1-ol (**27**).

Auch in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz wurden bereits synthetische Transformationen durchgeführt. Siewert setzte *rac*-**231**, das Acetat von **27**, unter Tsuji-Trost-Bedingungen mit Diethylmalonat zum Diester *rac*-**232** um, den er in einer Krapcho-Decarboxylierung mit anschließender Verseifung in die Carbonsäure *rac*-**233** überführte (Schema 73).<sup>[56a]</sup> In einem eigenen Experiment im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Reaktion mit enantiomerenangereichertem **231** (98.4% *ee*) wiederholt. Das so erhaltene (*R*)-**232** wies allerdings überraschenderweise nur noch 93% *ee* auf. Die Carbonsäure (*S*)-**233** wurde später von Zuo in seiner im Kontext der vorliegenden Dissertation angefertigten Bachelorarbeit synthetisiert. (*S*)-**233** wurde ausgehend von (*S*)-**231** einstufig über eine Claisen-Ireland-Umlagerung in 99% *ee* erhalten. Eine Iodlactonisierung gefolgt von einer Eliminierung sowie einer  $\alpha$ -Methylierung lieferte das Weinlacton<sup>[181]</sup>-Isomer **134**.<sup>[114,182]</sup>



**Schema 73.** Synthese des Weinlacton-Isomers **134** nach Zuo und Siewert.<sup>[56a,114,182]</sup>

Der bereits im Kapitel C.III.5.3 beschriebene Allylalkohol **198** ist in racemischer Form darüber hinaus eine frühe Zwischenstufe in der ersten diastereoselektiven Totalsynthese des Naturstoffs ( $\pm$ )-Tecomandin (**235**, auch Tecomin genannt)<sup>[183]</sup> und dessen asymmetrische Darstellung bildet damit eine formale enantioselektive Totalsynthese (Schema 74). **235** wurde aus dem Busch *Tecoma stans* isoliert, der in der traditionellen mexikanischen Medizin zur Behandlung von Diabetes eingesetzt wird. Studien schreiben **235** *in vitro* eine hypoglykämische Aktivität zu.<sup>[184]</sup>

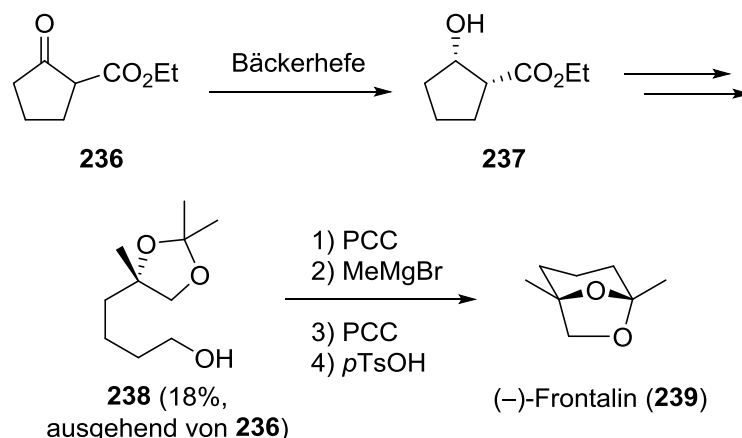


**Schema 74.** Formale Totalsynthese von **(-)-Tecomandin (235)** nach der racemischen Route von Hanaoka.<sup>[183]</sup>

Als weiteres Beispiel einer praktischen Anwendung des enantiomerenreinen Allylalkohols **27** wurde eine formale Totalsynthese des Naturstoffs Frontalin (**239**, Schema 75) durchgeführt. **239** ist das Aggregationspheromon verschiedener aggressiver Borkenkäferarten der Familie *Dendroctonus*, dessen Isolierung und Strukturaufklärung

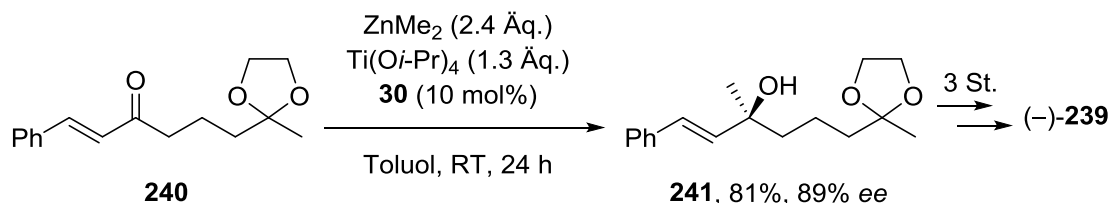
bereits 1969 erfolgte.<sup>[185]</sup> Die erste enantioselektive Totalsynthese durch Racematspaltung gelang Mori 1975<sup>[186]</sup> und nur (-)-**239** erwies sich als biologisch aktives Isomer.<sup>[187]</sup> Die Käfer richten in nordamerikanischen Kiefernwäldern große Schäden an, weshalb Frontalin dort zu deren Bekämpfung eingesetzt wird.<sup>[188]</sup> In China fielen seit 1999 mehr als 6 Mio. Bäume diesen Schädlingen zum Opfer und dortige Studien offenbarten eine duale Funktion von Frontalin als Aggregations- und weibliches Sexualpheromon.<sup>[189]</sup> 2005 wurde der Stoff auch in Sekreten des männlichen Asiatischen Elefanten (*Elephas maximus*) nachgewiesen, die dieser während seiner als Musth bezeichneten periodischen Phase erhöhter Aggressivität absondert.<sup>[190]</sup> Der Enantiomerenüberschuss von (+)-**239** sinkt hier mit dem Alter der Tiere und ruft damit unterschiedliche Reaktionen bei den Artgenossen auf, was einen direkten Einfluss auf deren Sozialverhalten hat.

Für enantiomerenangereichertes Frontalin wurden bislang mehrere Dutzend Darstellungen publiziert, von denen zwei besonders hervorzuheben sind. Erneut war es Mori, der gemeinsam mit Nishimura 1998 für geplante Feldstudien eine Synthese im großen Maßstab entwickelte. Hiernach war es möglich, 10 g (-)-Frontalin in 7.8% Ausbeute und 89% *ee* über 10 Stufen herzustellen (Schema 75). Die Racematspaltung des  $\beta$ -Ketoesters **236** durch Reduktion mit Bäckerhefe führte zum optisch aktiven  $\beta$ -Hydroxyester **237**, der in fünf Stufen in das geschützte Triol **238**, Ziel der in der hier vorliegenden Arbeit durchgeführten Synthese, überführt wurde. Vier abschließende Reaktionsschritte lieferten den Naturstoff (-)-**239**.<sup>[191]</sup> Das geschützte Triol **238** wurde 2008 in einer anderen formalen Totalsynthese in 16% über sieben Stufen hergestellt, allerdings ohne Angabe des Enantiomerenüberschusses (nur der Drehwert wurde berichtet).<sup>[188]</sup>



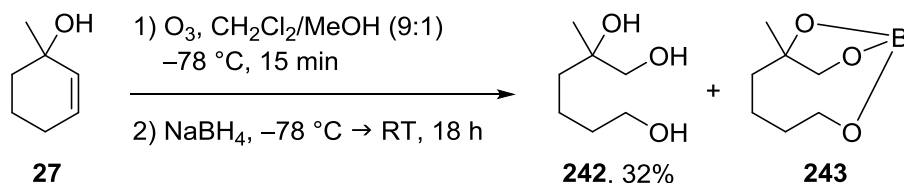
**Schema 75.** Totalsynthese von 10 g (-)-Frontalin (**239**) nach Mori.<sup>[191]</sup>

Die Arbeitsgruppe um Yus zeigte 2003 die erste Totalsynthese von Frontalin durch enantioselektive 1,2-Addition eines Metallorganyls an ein Enon, in diesem Fall **240**. Mit dem bereits in der Einleitung beschriebenen hocsac-Liganden (**30**) und überstöchiometrischen Mengen Titan-tetraisopropoxid konnten für den Schlüsselschritt 81% Ausbeute des Allylalkohols **241** und 89% Enantiomerenüberschuss erzielt werden (Schema 76).<sup>[192]</sup>



**Schema 76.** Totalsynthese von (-)-Frontalin (**239**) durch enantioselektive 1,2-Addition von Dimethylzink nach Yus et al.<sup>[192]</sup>

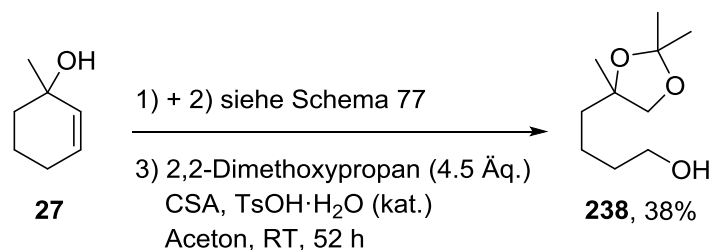
Retrosynthetisch lässt sich das freie Triol zu **238** in nur einem Schritt auf 1-Methylcyclohex-2-en-1-ol (**27**), den bereits zuvor hergestellten tertiären Allylalkohol, zurückführen. Die Ozonolyse von **27** wurde zunächst in Dichlormethan/Methanol (9:1) durchgeführt und mit Natriumborhydrid reduktiv aufgearbeitet. Dieses Vorgehen erwies sich jedoch als schlecht reproduzierbar, da das Triol **242** in den meisten Fällen im Gemisch mit seinem Borsäureester **243** anfiel (Schema 77). Nach Säulenchromatographie wurde im besten Fall eine Ausbeute von 32% erhalten. Das Refluxieren des Rohprodukts in verdünnter Kalilauge verringerte zwar den Anteil des Nebenprodukts **243**, konnte die Gesamtausbeute bzw. die Reproduzierbarkeit der Reaktion jedoch nicht wesentlich verbessern.



**Schema 77.** Ozonolyse von **27** und reduktive Aufarbeitung mit  $\text{NaBH}_4$ .

**242** ist aufgrund seiner hohen Viskosität schwierig in der Handhabung und deshalb in der Isolierung. Aus diesem Grund wurde versucht das Rohprodukt direkt einer Schützung der vicinalen Diol-Einheit zu unterziehen. Es wurde in Aceton aufgenommen und portionsweise bis zum vollständigen Umsatz mit 2,2-Dimethoxypropan, Camphersulfon-

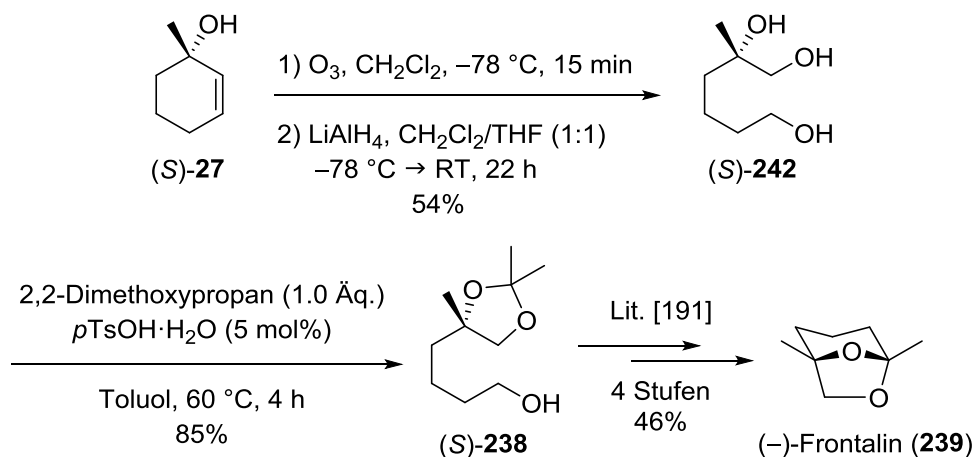
säure (CSA) und *para*-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Acetal **238** wurde so in 38% Ausbeute isoliert, was jedoch nur einer geringen Verbesserung entspricht (Schema 78).



**Schema 78.** Ozonolyse von **27** mit reduktiver Aufarbeitung und direkter Acetonid-Schätzung des Rohprodukts.

Die Variation des Lösungsmittels der Ozonolyse zu reinem Dichlormethan bzw. einem 10:1-Gemisch mit Ethanol brachte nach direkter Acetalschätzung eine Verschlechterung der Ausbeute von **238**. Eine Aufarbeitung der Ozonolyse mit Dimethylsulfid und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid in Ethanol bzw. Lithiumaluminiumhydrid in THF lieferte im Rohprodukt kein gewünschtes Triol **242** bzw. nur eine sehr geringe Menge.

Eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse brachte erst die Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel, was es erforderlich machte, die Ozonolyse zunächst erneut in reinem Dichlormethan durchzuführen und im Anschluss das gleiche Volumen THF zuzugeben. Auf diese Weise war es möglich, **242** in 54% Ausbeute zu isolieren. Die folgende Dioxolan-Schätzung des vicinalen Diols erfolgte in Anlehnung an eine aktuelle Vorschrift von Aggarwal<sup>[193]</sup> und lieferte das bekannte Intermediat **238** in 85% Ausbeute (Schema 79).<sup>[114]</sup> Die alternative Durchführung der Reaktion in 2,2-Dimethoxypropan als Reagenz und Lösungsmittel resultierte in der zusätzlichen Schätzung der terminalen Hydroxygruppe als Methylacetal. Für die dann erforderliche selektive Entschätzung mit 60%iger wässriger Essigsäure in Dichlormethan wurden lediglich 67% Ausbeute über beide Stufen erzielt.<sup>[194]</sup>



**Schema 79.** Formale Totalsynthese von (-)-Frontalin (**239**).<sup>[114]</sup>

Ausgehend von der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition an Cyclohex-2-enon (**26**, Tabelle 17, Eintrag 1) war es somit möglich, über drei Stufen mit 40% Ausbeute und 99% *ee* das geschützte Triol **238** herzustellen. Einschließlich der noch folgenden von Nishimura und Mori beschriebenen Reaktionen ergibt sich somit eine Gesamtbilanz von 19% Ausbeute über sieben Stufen unter Beibehaltung der Möglichkeit, die Synthese im Multigramm-Maßstab durchzuführen.

Neben den bereits bekannten und zu Beginn dieses Kapitels beschriebenen Folgereaktionen der tertiären Allylalkohole wurde also die oxidative Öffnung des Ring-systems als Zugang zu hochfunktionalisierten acyclischen Strukturen demonstriert. Die hier durchgeführte Ozonolyse stellt dabei nur eine von mehreren Möglichkeiten dar. Auch Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen vom Lemieux-Typ lassen sich bewerkstelligen, wie Hirner an den zu den Allylalkoholen analogen allylischen Tosylamiden gezeigt hat.<sup>[77]</sup> Die außerordentlich hohe Enantioselektivität der Rhodium-katalysierten 1,2-Additionen ist dabei ein optimaler Ausgangspunkt für den effizienten und besonders atomökonomischen Aufbau weiterer Stereozentren.

## D. Ausblick

Die folgenden Punkte bieten sich nach dem gegenwärtigen Stand als Anknüpfungspunkte für Folgearbeiten auf dem Gebiet der Rhodium(I)-katalysierten Reaktionen von Alkylalanen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen an:

### 1. Weitergehende NMR-Untersuchungen

Die bereits begonnene Kooperation mit der Arbeitsgruppe Gschwind sollte fortgeführt und unter Verwendung von  $[\text{Rh}(\text{tol-binap})\text{OMe}]_2$  ausgebaut werden. Die Wiederholung der in Kapitel C.II.1 beschriebenen Versuche mit zusätzlicher  $^1\text{H}$ - und mehrdimensionaler NMR-Spektroskopie sollte besonders auf die Frage der Transmetallierung abzielen. Dabei gilt es, die Herkunft der mehrfach beobachteten Triplett-artigen Signale bei Zugabe von  $\text{AlMe}_3$  zum Rhodium-Komplex zu finden. Nach Möglichkeit sollte  $^{103}\text{Rh}$ -NMR als wirkungsvolles Instrument zur Charakterisierung von Intermediaten zusätzlich zum Einsatz kommen.<sup>[115]</sup> Insgesamt sollte die weitere Aufklärung des Reaktionsmechanismus bei Folgearbeiten höchste Priorität genießen.

### 2. Quantenchemische Rechnungen

Eine Berechnung der Strukturen und Energien von  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{Me})\square]$ ,  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{Ph})\square]$  und  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Me})\square]$  ( $\square$  = freie Koordinationsstelle) wäre interessant. So könnten evtl. Rückschlüsse gezogen werden, ob eine Rhodium/binap-Methyl-Verbindung aus energetischer Sicht überhaupt als Intermediat in den Additionen in Frage kommt. Durch den Vergleich der Strukturen der o.g. Komplexe, deren Koordinationsmöglichkeiten für cyclische Enone und die beteiligten Grenzorbitale ließe sich darüber hinaus vielleicht die ungewöhnliche 1,2-Selektivität der hier behandelten Addition erklären (vgl. Kapitel C.II.2). Solche Struktur-Wirkungs-Beziehungen würden dann ggf. das Tor für maßgeschneiderte Ligandensysteme öffnen.

### 3. Der selbst synthetisierte „[Rh(cod)OMe]-Komplex“

Nach den vorliegenden Erkenntnissen aus Kapitel C.III.2 handelte es sich bei dem von Siewert und Beerlink eingesetzten Präkatalysator nicht (ausschließlich) um den angenommenen Methoxid-Komplex. Da die kommerziell verfügbare Verbindung deutlich schlechtere Ergebnisse lieferte, muss sich eine sehr aktive Spezies in dem selbst synthetisierten Gemisch befunden haben. Eine Trennung der Bestandteile, z.B. durch Chromatographie, und deren Analyse könnte deshalb einen sehr potenten Präkatalysator ergeben, der ohne Verwendung eines Silber-salzes auskommt.

### 4. Darstellung von [Me<sub>2</sub>Al(BF<sub>4</sub>)]

In Anlehnung an die Synthese von [Me<sub>2</sub>Al(BH<sub>4</sub>)] durch Downs et al.<sup>[127]</sup> sollte [Me<sub>2</sub>Al(BF<sub>4</sub>)] dargestellt werden. Dessen Bildung bzw. die von [Me<sub>2</sub>Al(thf)<sub>n</sub>]BF<sub>4</sub> aus AlMe<sub>2</sub>Cl und [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub> während der katalysierten 1,2-Addition wurde in Kapitel C.II.1 postuliert, jedoch nicht nachgewiesen. Eine Wiederholung des Experiments aus Abbildung 25 mit Aufnahme von <sup>1</sup>H- oder <sup>19</sup>F-NMR-Spektren könnte dann zum Vergleich mit der isolierten Verbindung durchgeführt werden. Sollte eine Me<sub>2</sub>Al-Spezies nachweislich entstehen, wären dessen Lewis-saure Eigenschaften eventuell für die beobachtete Reaktivitätssteigerung unter den silberhaltigen Bedingungen verantwortlich. Eine Verwendung als substöchiometrischer Cokatalysator in Kombination mit [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> ohne AgBF<sub>4</sub> wäre dann in jedem Fall zu testen.

### 5. Chirale Dien-Liganden

Ein Screening verschiedener chiraler Dien-Liganden sollte jeweils unter Verwendung von AlMe<sub>3</sub> und AlEt<sub>3</sub> durchgeführt werden. Der chirale Komplex **212** (Abbildung 39) scheint gerade im Hinblick auf die 1,2-Addition höherer Alkylgruppen aussichtsreich. Die Ergebnisse der eigenen Diplomarbeit zeigten zwar, dass bicyclische Diene weniger geeignet sein könnten, allerdings wurden dabei nur sterische Aspekte berücksichtigt.<sup>[70]</sup> Liganden mit zusätzlichen elektronischen Einflüssen werden mitunter höhere katalytische Aktivitäten in Additionsreaktionen zugeschrieben.<sup>[195]</sup> Gemeinsam mit den unter Punkt 1.



genannten NMR-Studien zielen diese Experimente auf die wichtige Ausweitung der Substratbreite ab.

6. 3-Methylcyclohex-2-enon

Jedes neue Katalysatorsystem, das für die enantioselektive 1,2-Addition einer Methylgruppe geeignet ist, sollte an 3-Methylcyclohex-2-enon (**141**) getestet werden. Neben der grundsätzlich wünschenswerten Toleranz von tri- oder tetrasubstituierten Doppelbindungen an den Enonen stellt eine erfolgreiche Bildung von **142** eine weitere Optimierung der formalen Totalsynthese von (-)-Frontalin dar. Die Oxidation von **238** zum Aldehyd und die anschließende MeMgBr-Addition (59% Ausbeute über beide Stufen) würden somit entfallen.

7. 1,2-Additionen an Vinylketone

Nach ersten Erkenntnissen von Hirner scheinen sich Vinylketone prinzipiell als Substrate für die Addition mit AlMe<sub>3</sub> unter klassischen silberfreien Reaktionsbedingungen zu eignen.<sup>[145]</sup> Dies gilt es zunächst zu verifizieren und ggf. auf die in dieser Arbeit optimierten Bedingungen zu übertragen. Aufgrund der hohen Polymerisationsneigung der Verbindungen könnte allerdings die Ausarbeitung milderer Konditionen zum Erreichen hoher Ausbeuten erforderlich sein. Das langsame Zudosieren von AlMe<sub>3</sub> über eine Spritzenpumpe wäre hier ein Ansatzpunkt, um die Konzentration reaktiver Teilchen im Reaktionsgemisch niedrig zu halten. Als Folgechemie der Produkte ist an oberster Stelle die wahlweise (*E*)- oder (*Z*)-selektive Kreuzmetathese<sup>[196]</sup> zu nennen, die im Allgemeinen mit Allylalkoholen besonders gut gelingt.<sup>[197]</sup> Dies wäre darüber hinaus eine elegante Umgehung der gegenwärtigen Beschränkung der Substratbreite auf cyclische Systeme, die gleichzeitig eine fast unbegrenzte strukturelle Vielfalt der Reaktionsprodukte ausgehend von wenigen Edukten ermöglicht.

8. Variation der Schutzgruppen an den *N*-heterocyclischen Enonen

Die geringe Stabilität carbamatgeschützter Verbindungen wie **181** ist in der Literatur bereits beschrieben. Aus den dort verfügbaren Informationen lässt sich jedoch schließen, dass die Stabilität mit der Größe des Alkylrests am Carbamat

zunimmt. Unter diesem Gesichtspunkt wäre die Synthese eines Boc-geschützten 5-Aza-Derivats eventuell eine Möglichkeit, die Ausbeute in der enantioselektiven 1,2-Addition zu verbessern. Die Bildung des entsprechenden Allylalkohols wäre dann allerdings streng genommen keine formale Totalsynthese von (-)-Tecomnin mehr. Ein weiterer Anknüpfungspunkt ist die Untersuchung eines Sulfonyl-geschützten 4-Aza-Derivats, da hier eine Reaktion der Schutzgruppe mit dem Alan unter den Reaktionsbedingungen gegenüber dem Carbamat erschwert sein sollte.

### 9. Addition von Arylgruppen

Die von Gau et al. in den Titan-vermittelten enantioselektiven Additionen an Aldehyde und Ketone eingesetzten Triarylaluminium-THF-Komplexe<sup>[65]</sup> sollten mit dem Rhodium/binap-System noch eingehender erprobt werden.<sup>[73]</sup> Interessant sind in diesem Zusammenhang besonders die 1,2-/1,4-Selektivitäten an cyclischen Enonen, die mit dem bislang verwendeten  $\text{AlMe}_2\text{Ar}$  noch nicht vollständig verstanden sind und die sich momentan kaum kontrollieren lassen. Die isolierten kristallinen  $\text{AlAr}_3(\text{thf})$ -Komplexe sind frei von Magnesium- oder Lithiumsalzen, sodass sich hier durch wirklich exaktes Zudosieren der letzteren deren Einfluss auf die Regioselektivität wohl besser überprüfen lässt.<sup>[72,74]</sup>

## E. Experimenteller Teil

### I. General

#### Chemicals

All experiments with air or moisture sensitive compounds were performed using Schlenk-techniques under oxygen- and water-free argon in flame-dried vessels. The therefore used solvents were dried over sodium benzophenone ketyl (tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, toluene), calcium hydride (dichloromethane, triethylamine, diisopropylamine, pyridine), or phosphorous pentoxide (acetonitrile) and distilled in an atmosphere of nitrogen directly prior to use. Water was purified by passing through an ion exchanger and degassed by three freeze-pump-thaw-cycles. Solvents for all other purposes were of technical grade and distilled with a rotary evaporator. Unless otherwise stated, all chemicals were commercially available and used as received. (*R*)-3-Methylcyclohexanone (**25**),<sup>[198]</sup> 5,5-dimethylcyclohex-2-enone (**74**),<sup>[199]</sup> 4-*tert*-butylcyclohex-2-en-1-one (**93**),<sup>[200]</sup> 2-methylcyclohex-2-en-1-one (**139**),<sup>[201]</sup> 4,4-dimethyl-1-oxo-1,4-dihydronaphthalene (**143**),<sup>[144]</sup> 1-propionylcyclohexene (**157**),<sup>[202]</sup> (*E*)-2-benzylidenecyclohexanone (**159**),<sup>[203]</sup> 1-phenylnon-4-yn-3-ol (**169**),<sup>[146]</sup> 2-methylenecyclopentanone (**173a**),<sup>[149]</sup> 2-methylenecycloheptanone (**173b**),<sup>[149]</sup> *N*-methylisatin (**177b**),<sup>[155]</sup> 1-(*tert*-butylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one (**179**),<sup>[157]</sup> 1-benzyl-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-one (**183**),<sup>[164]</sup> *tert*-butyl 4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**184**),<sup>[165]</sup> [Me<sub>2</sub>Al(μ-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (Me-**211**),<sup>[167a]</sup> [(CH<sub>2</sub>CH)<sub>2</sub>Al(μ-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (Vinyl-**211**),<sup>[167c]</sup> [Rh(cod)Br]<sub>2</sub>,<sup>[142]</sup> DABCO · 2 AlMe<sub>3</sub>,<sup>[108]</sup> 3-ethoxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one,<sup>[204]</sup> PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>,<sup>[205]</sup> and PdCl<sub>2</sub>[(*R*)-binap]<sup>[133]</sup> were prepared as described in the literature. The following compounds were prepared in analogy to the given literature procedures: *rac*- and (*R*)-5-methylcyclohex-2-en-1-one (**56**),<sup>[206]</sup> cyclohept-2-en-1-one (**151**),<sup>[206]</sup> 1-tosyl-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one (**180**),<sup>[157]</sup> and ethyl 3-oxo-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**181**).<sup>[158]</sup> 8,9-Dihydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-one (**153**)<sup>[207]</sup> was prepared by Sebastian Hirner and Phosphoramidite **215**<sup>[208]</sup> was prepared by Johannes Westmeier according to literature procedures. 1-Benzyl-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one

(182) was prepared by Sandra Gebhardt.<sup>[159]</sup> Stock solutions of trialkylalanes were prepared by dissolution of the neat compound in an appropriate volume of anhydrous hexane. Their concentrations were determined by a modified (lock at D<sub>2</sub>O in a capillary) No-D NMR experiment.<sup>[209]</sup> Phenylzinc chloride was prepared in analogy to a literature procedure from commercial phenyllithium.<sup>[109]</sup>

### Gas Chromatography (GC)

Gas chromatographical analyses were carried out on a *Perkin Elmer AutoSystem* or a *Shimadzu GC2010Plus* with *AOC-20i* auto injector. Both devices were equipped with a flame ionisation detector and Helium was used as carrier gas. A *Supelco* SPB-1 column [30 m length, 0.32 mm inner diameter, 0.25 µm film thickness, poly(dimethylsiloxane)] was used for the determination of conversions and yields with achiral starting materials; *Chiral-Separations* Cyclodextrin TA [25 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.125 µm film thickness, 2,3-acetyl-6-TBDMS-β-cyclodextrin (50% in polysiloxane PS086)] or Cyclodextrin TE [30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.125 µm film thickness, 6-TBDMS-2,3-ethyl-β-cyclodextrin (30% in polysiloxane PS086)] columns were used for the determination of enantiomeric excesses as well as conversions and yields in kinetic resolution experiments. GC/MS was carried out on an *Agilent 6890* GC with an *Agilent 5973* MS detector. Helium was used as carrier gas and an *Agilent* HP-5MS column [30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 µm film thickness, (5%-phenyl)-methylpolysiloxane)]. Analysis conditions are given below with the respective compounds. Mesitylene or heptadecane were used as internal standards.

### High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)

HPLC chromatograms were recorded on a *JASCO* instrument equipped with a *JASCO MD-2010 Plus* multiwavelength detector and *Daicel* Chiralpak IA, IB, or IC columns. Analysis conditions are given below with the respective compounds.

**Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR)**

NMR spectra were recorded on a *Bruker AVANCE 600* ( $^1\text{H}$ : 600 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 151 MHz), *Bruker DRX 500* ( $^1\text{H}$ : 500 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 126 MHz), *Bruker DRX 400* ( $^1\text{H}$ : 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 101 MHz), *Bruker AVANCE 300* ( $^1\text{H}$ : 300 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 75.5 MHz,  $^{31}\text{P}$ : 121 MHz), or *Bruker DPX 250* ( $^1\text{H}$ : 250 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 65.9 MHz,  $^{31}\text{P}$ : 101 MHz) spectrometer.  $^1\text{H}$  chemical shifts are reported as  $\delta$  values relative to the residual proton signal in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 7.26$  ppm), in  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $\delta = 7.16$  ppm), or in  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta = 2.50$  ppm) as internal standard.  $^{13}\text{C}$  chemical shifts are reported as  $\delta$  values relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.16$  ppm),  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $\delta = 128.06$  ppm), or  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta = 39.52$  ppm) as internal standard.<sup>[210]</sup>  $^{31}\text{P}$  chemical shifts are reported as  $\delta$  values relative to  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $\delta = 0.00$  ppm) as internal standard. Signal multiplicities are abbreviated with m (multiplett), s (singulett), d (doublett), t (triplett), and br (broad) or combinations thereof. Some spectra were recorded by Klaus Pützer, Gert Häde, or Cornelia Mischke from the NMR department of Philipps-University Marburg.

**Mass Spectrometry (MS)**

MS was carried out as electron impact ionisation (EI, 70 eV, *VG Tribid* or *Varian CH7*) or as elektrospray ionisation (ESI, *Finnigan LTQ FT*) by the service department for MS analysis of the Philipps-University Marburg chemistry department. This was either done by Dr. Klaus Steinbach, Dr. Uwe Linne, Jan Bamberger, Natalia Fritzler, or Florian Klos.

**Infrared Spectroscopy (IR)**

Fourier transformation IR spectra were recorded from the neat substances on a *Bruker ALPHA-P* interferometer. Characteristic bands are designated with the abbreviations br (broad) or s (strong).

### Thin Layer Chromatography (TLC)

*Merck DC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>* plates with fluorescence indicator for 254 nm were used. Substances were either detected by staining with potassium permanganate (1 g KMnO<sub>4</sub> and 5 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 100 mL water; for allylic alcohols), 2,4-dinitrophenylhydrazine (1 g in 25 mL ethanol, 8 mL water, and 5 mL concentrated sulphuric acid; for saturated ketones) according to *Organikum*,<sup>[211]</sup> or with UV light at 254 nm.

### Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)

MPLC was carried out using *Interchim puriFlash SI-HP* columns with a *Interchim MiniBox II* or a *Kronwald HPP-100I50* pump.

### Column Chromatography

Flash chromatography was carried out as described by Still et al.<sup>[212]</sup> using *MN Kieselgel 60 M* (0.04-0.063 mm) by *Machery-Nagel*.

### Optical Rotation

Optical rotations were measured on a *Perkin-Elmer 241* polarimeter. The concentrations are given in g/100 mL.

### Melting Points

Melting points were measured on a *Kofler* apparatus with *Reichert Thermopan* microscope and are uncorrected.

### **X-Ray Crystallography**

Crystals were measured and the structures shown in this thesis were solved by the service department “Kristallstrukturanalyse“ of Philipps-University Marburg, represented by its leader Dr. Klaus Harms. For detailed information, see appendix.

## **II. Experimental Procedures**

### **General Procedure 1 (GP1): Preparation of Samples for Gas Chromatography**

For the preparation of GC samples, aliquots of the reaction mixture (10  $\mu$ L) were hydrolysed in an *Eppendorf* vial filled with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (0.3 mL) and EtOAc (1.0 mL). The organic layer was filtered through a short pad of deactivated silica gel, which was then rinsed with EtOAc (0.8 mL). The thus obtained solution was subjected to GC analysis.

Deactivated silica gel was obtained by slurring of the above-mentioned silica gel in an aqueous solution of sodium acetate (3%) for 15 min followed by filtration and removal of the solvent under reduced pressure.

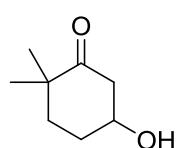
### **General Procedure 2 (GP2): Preparation of Racemic Allylic Alcohols for *ee* Determination by Methyllithium-Addition to $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones**

At 0 °C, MeLi (0.75 mL, 1.2 mmol, 1.6 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) was added to a solution of the respective enone (1.00 mmol) in diethyl ether (3.0 mL). Stirring was continued at rt for 1 h or for the given time, after which the mixture was poured into a separatory funnel with phosphate buffer solution (10 mL, pH 7.0) and the solvent used for extraction. The aqueous phase was extracted (2 x 10 mL), after which the combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was then removed under reduced pressure. Depending on the purity of the crude products, these were either purified by column chromatography or submitted directly to GC analysis.

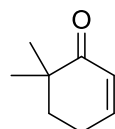
## II.1. Procedures According to Chapter C.I

### Preparation of 6,6-Dimethylcyclohex-2-enone (76)

The first step of this synthesis was invented by Johannes Westmeier in our group. The second step was performed in analogy to a literature procedure.<sup>[213]</sup> 4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dione was prepared by Jan Herritsch following a literature procedure.<sup>[214]</sup>



4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dione (1.00 g, 7.14 mmol) and *rac*-[Ru(TsDPEN)(*p*-cymene)Cl] (227 mg, 357  $\mu$ mol) were dissolved in anhydrous acetonitrile (75 mL). Triethylamine/formic acid (2:5, 3.30 mL, 3.40 g, 7.85 mmol) was added at 0 °C in one portion and the ice bath was removed. After 22.5 h, more triethylamine/formic acid (2:5, 200  $\mu$ L, 206 mg, 892  $\mu$ mol) was added and after 26 h, the mixture was poured into H<sub>2</sub>O (80 mL) and extracted three times with Et<sub>2</sub>O (80 mL). The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and solvents were removed under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1  $\rightarrow$  1:3) of the crude product and partial concentration of the respective fraction yielded 595 mg of 5-hydroxy-2,2-dimethylcyclohexanone (*R*<sub>f</sub> = 0.22, cyclohexane/EtOAc 1:1) containing some Et<sub>2</sub>O. An analytically pure sample was obtained by complete concentration. – The NMR spectroscopic data were in strong disagreement with those reported in the literature,<sup>[215]</sup> but the identity was confirmed by 2D-NMR experiments and the subsequent reaction. – <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.21 (br s, 1H), 2.48 (dd, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H). – <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.8, 25.1, 29.7, 35.1, 44.5, 47.0, 70.3, 214.1. – ESI (HR-MS) calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 165.0886; found 165.0886.

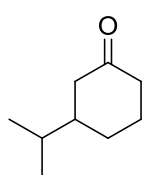


The  $\beta$ -hydroxyketone (containing Et<sub>2</sub>O) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (114 mg, 600  $\mu$ mol) were stirred in additional Et<sub>2</sub>O (25 mL) for 23.5 h at rt, then the solution was poured into NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq., 20 mL). The aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O (30 mL), the organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1  $\rightarrow$  1:2) yielded 371 mg (42% over two steps) of 6,6-dimethylcyclohex-2-enone

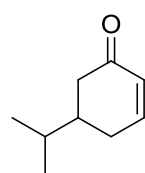


as colourless oil ( $R_f = 0.60$ , cyclohexane/EtOAc 1:1). – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[215]</sup> –  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.11$  (s, 6H), 1.83 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.37 (ddt,  $J = 6.1, 4.0, 2.1$  Hz, 2H), 5.92 (dt,  $J = 10.0, 2.1$  Hz, 1H), 6.86 (dt,  $J = 10.0, 4.0$  Hz, 1H). –  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.6, 24.3$  (2C), 36.4, 41.6, 128.5, 148.7, 204.8. – **ESI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 147.0780; found 147.0781.

### Preparation of 5-Isopropylcyclohex-2-enone (83)



At  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $(\text{CuI})_4(\text{SMe}_2)_3$  (1.22 g, 1.29 mmol) was added to a solution of  $i\text{PrMgCl}$  (50 mL, 80 mmol, 1.6 M in THF) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (60 mL) and stirred for 1.25 h, after which a solution of cyclohex-2-enone (5.00 mL, 4.97 g, 51.7 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) was added dropwise. After 2.5 h, hydrochloric acid (40 mL, 0.5 M) was added, the mixture was filtered over Celite, and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic phases were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and the solvents were removed under reduced pressure to yield 6.73 g (93%) of 3-isopropylcyclohexanone as slightly yellow oil, which was used in the next step without purification. – The  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[216]</sup>



*o*-Iodoxybenzoic acid (IBX, 4.00 g, 14.3 mmol) was added to a solution of crude 3-isopropylcyclohexanone (1.00 g, 7.13 mmol) in fluorobenzene (32 mL) and DMSO (16 mL). The mixture was stirred at  $70\text{ }^\circ\text{C}$  for 20 h, after which  $t\text{BuOMe}$  (50 mL) was added. The organic phase was washed with  $\text{NaHCO}_3$  (3x 50 mL, 5% aq.) and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and  $t\text{BuOMe}$  was removed under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , cyclohexane/ethyl acetate 10:1  $\rightarrow$  6:1) yielded 367 mg (37%) of 5-isopropylcyclohex-2-enone<sup>[217]</sup> ( $R_f = 0.21$ , cyclohexane/ethyl acetate 10:1  $\rightarrow$  6:1) and 133 mg (13%) of 3-isopropylcyclohex-2-enone<sup>[218]</sup> ( $R_f = 0.15$ , cyclohexane/ethyl acetate 10:1  $\rightarrow$  6:1) as colourless oils. – The  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.

**Determination of the Enantioselectivity  $s$  of a Kinetic Resolution**<sup>[86]</sup>

The enantioselectivity  $s$  equals the ratio of rate constants of the fast and the slow reacting enantiomer of the starting material. It can be calculated from the conversion ( $C$ ) and the enantiomeric excess ( $ee$ ) of the retained substrate:

$$s = \frac{k_{fast}}{k_{slow}} = \frac{\ln[(1 - C)(1 - ee)]}{\ln[(1 - C)(1 + ee)]}$$

In the case of a chiral product,  $s$  can also be calculated from its  $ee'$ :

$$s = \frac{\ln[1 - C(1 + ee')]}{\ln[1 - C(1 - ee')]}$$

Some of the experimental procedures of this section have been published before.<sup>[83]</sup>

**General Procedure 3 (GP3): Rhodium(I)/Binap-Catalysed 1,2-Addition of Trimethylaluminium to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones in the Absence of Silver**

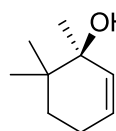
A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), binap (18.7 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ ) and evacuated for at least 30 min. THF (2.5 mL) was added and the solution was stirred for 15 min at rt. The respective enone (500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard, and  $\text{AlMe}_3$  (solution in hexane, 600  $\mu\text{mol}$ ) were added at the given temperature and the reaction mixture was stirred for the given time. If appropriate, samples for GC analysis were taken according to GP1. The mixture was then poured with stirring into diethyl ether (30 mL) containing approx. 5 drops of water. After 15 min,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  was added, the suspension was filtered through charcoal, and the solvent was removed under reduced pressure followed by the respective purification.

**General Procedure 4 (GP4): Rhodium(I)/Binap-Catalysed 1,4-Addition of Arylzinc Chlorides**

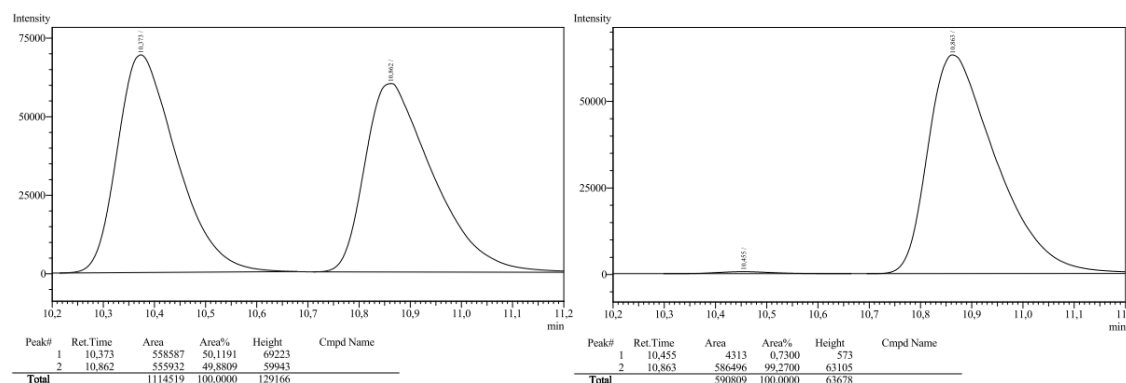
A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , binap and evacuated for at least 30 min. THF was added and the mixture was stirred for 15 min at rt. The respective enone was added, the solution was cooled to 0 °C,  $\text{ArZnCl}$  (solution in THF) was added, and the solution was stirred for the given time. The reaction mixture was hydrolyzed by addition

of water (20 vol%), concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography.

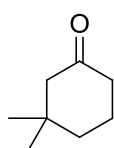
**(S)-1,6,6-Trimethylcyclohex-2-en-1-ol (77, Table 1, Entry 4)**



Prepared according to GP 3 with 6,6-dimethylcyclohex-2-en-1-one (65.4  $\mu\text{L}$ , 62.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) for 2.5 h at 0 °C. MPLC purification (pentane  $\rightarrow$  pentane/Et<sub>2</sub>O 100:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15  $\mu\text{m}$  particle size) yielded 62.5 mg (89%) of (S)-1,6,6-Trimethylcyclohexenol as colourless oil,  $R_f$  = 0.31 (pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA column; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup>; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 10.4 min (*R*)-enantiomer, 10.9 min (*S*)-enantiomer, 99% *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to the respective transformation of cyclohex-2-enone.<sup>[64]</sup>  $[\alpha]_D^{21} = +39.8$  ( $c$  = 4.0, pentane). – <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.91 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.37 (dt,  $J$  = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (dt,  $J$  = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.03 (tdd,  $J$  = 7.2, 4.6, 2.2 Hz, 2H), 5.53 (dt,  $J$  = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dt,  $J$  = 9.9, 3.6 Hz, 1H). – <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.1, 23.3, 23.7, 24.0, 33.3, 36.3, 72.7, 127.7, 134.3. – EI (HR-MS) calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O: 140.1201; found 140.1198.

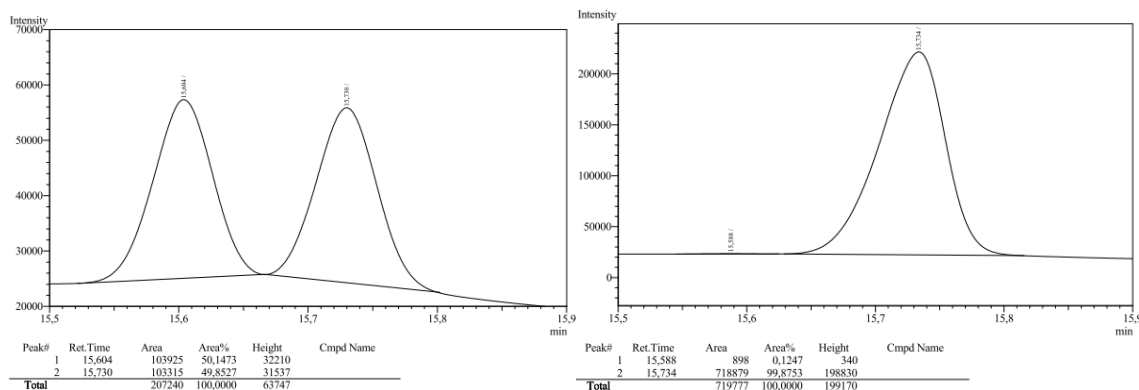


**(R)-3,3-Dimethyl-5-phenylcyclohexanone (80, Table 2, Entry 3)**



A 5 mL Schlenk-tube was charged with [Rh(cod)OH]<sub>2</sub> (2.7 mg, 5.9  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (9.0 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ), dioxane (2.0 mL), and water (0.2 mL) and the solution was stirred for 1 h at rt. 5,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-one (52.6  $\mu\text{L}$ , 49.7 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) and PhB(OH)<sub>2</sub> (122 mg, 1.00 mmol) were added, the

mixture was warmed to 40 °C and stirred for 3 h, and then the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) of the residue yielded 66.4 mg (82%) of (*R*)-3,3-dimethyl-5-phenylcyclohexanone as colourless solid,  $R_f = 0.58$  (cyclohexane/EtOAc 2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TE column; 4 min 80 °C isothermal  $\rightarrow$  130 °C, 10 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  170 °C, 20 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  5 min isothermal; 30 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 15.6 min (*S*)-enantiomer, 15.7 min (*R*)-enantiomer, >99% *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to the transformation of compound (*R*)-**56** and is in accordance with similar transformations in the literature.<sup>[35b]</sup> –  $[\alpha]_D^{21} = -6.2$  ( $c = 1.0$ , EtOAc). – **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.02$  (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.79-1.87 (m, 2H), 2.19 (dt,  $J = 13.4$ , 2.1 Hz, 1H), 2.32 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.44 (t,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.54 (ddt,  $J = 13.6$ , 4.1, 1.9 Hz, 1H), 3.15 (tt,  $J = 12.7$ , 4.3 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.35 (m, 2H). – **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 25.9$ , 32.3, 35.6, 40.5, 46.5, 48.4, 54.5, 126.8 (2C), 126.9, 128.9 (2C), 144.4, 211.2. – **IR**:  $\tilde{\nu} = 3029$ , 2955, 2864, 1700, 1599, 1494, 1461, 1426, 1368, 1298, 1267, 1252, 1236, 1163, 1140, 1067, 1022, 947, 909, 799, 773, 750, 698, 640, 553, 512, 487, 440, 401. – **EI (HR-MS)**: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O: 202.1358; found 202.1359.

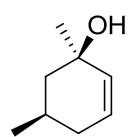


### GC Analysis of Reactions with Enone **56** (Tables 3–6, 8–10, Schemes 23, 24):

Reactions in tables 3 and 4 were performed according to GP3, those in tables 8–10 according to GP4. For the procedures of all other reactions *vide infra*.

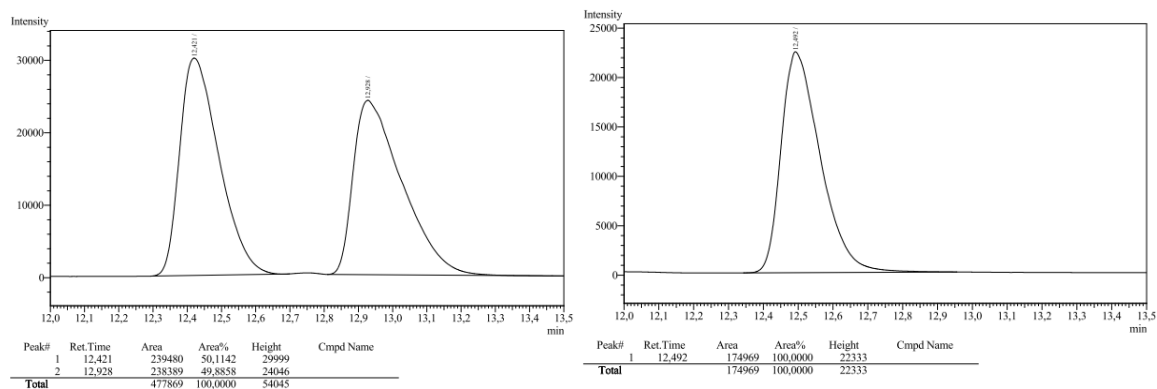
Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  160 °C, 20 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  5 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

compound <b>56</b>	26.2 min ( <i>S</i> )	26.5 min ( <i>R</i> )
compound <i>cis</i> - <b>81</b>	12.6 min ( <i>1R,5R</i> )	13.1 min ( <i>1S,5S</i> )
compound <i>trans</i> - <b>81</b>	11.2 min ( <i>1R,5S</i> )	11.5 min ( <i>1S,5R</i> )
compound <b>82</b>	18.3 min ( <i>3S,5S</i> )	21.0 min ( <i>3R,5R</i> )
compound <i>trans</i> - <b>86</b>	30.7 min ( <i>3R,5R</i> )	30.8 min ( <i>3S,5S</i> )
compound <i>cis</i> - <b>86</b>	30.9 min ( <i>3S,5R</i> )	31.0 min ( <i>3R,5S</i> )
Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal → 270 °C, 40 °C min <sup>-1</sup> ; 50 cm s <sup>-1</sup> gas flow.		
compound <i>trans</i> - <b>81</b>	6.2 min	<i>cis</i> - <b>81</b> 6.9 min

**(1*R*,5*R*)-1,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-ol (81, Table 3, Entry 2)**

Prepared according to GP3 with (*R*)-5-methylcyclohex-2-en-1-one (58.2  $\mu$ L, 55.1 mg, 500  $\mu$ mol) for 1 h at rt. MPLC purification (pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 30  $\mu$ m particle size) yielded 55.1 mg (87%) of (*1R,5R*)-1,5-dimethylcyclohex-2-en-1-ol as colourless oil, *R*<sub>f</sub> = 0.28 (pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1). The *ee* was determined by GC analysis, >99% *ee* (minor enantiomer not detected). The relative configuration was determined by comparison with NMR data in the literature,<sup>\*\*\*</sup> and is consistent with the absolute configuration of the starting material in combination with the expected configuration at C-1 compared to the respective transformation of cyclohex-2-enone.<sup>[64]</sup> – [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = –67.0 (*c* = 1.0, Et<sub>2</sub>O). – <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.45 (br s, 1H), 1.61 (m<sub>c</sub>, 1H), 1.75 (m<sub>c</sub>, 1H), 1.83 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.04 (dt, *J* = 17.5, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 5.56 (ddt, *J* = 10.0, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 5.64 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.1 Hz, 1H). – <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.2, 28.5, 29.0, 34.0, 47.7, 70.9, 127.1, 134.5. – EI (HR-MS) calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O: 126.1045; found 126.1050.

\*\*\* For spectra in CCl<sub>4</sub> at 60 MHz, see <sup>[219]</sup> and <sup>[220]</sup>.



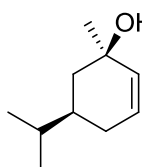
### GC Analysis of Reactions with Enone **83** (Tables 3, 6):

The reaction in table 3 was performed according to GP3. For the one in table 6, *vide infra*.

Cyclodextrin TE; 4 min 60 °C isothermal → 100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup> → 160 °C, 20 °C min<sup>-1</sup> → 15 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

compound <b>83</b>	25.3 min ( <i>S</i> )	25.6 min ( <i>R</i> )
compound <i>cis</i> - <b>84</b>	24.6 min (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )	24.9 min (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )
compound <i>trans</i> - <b>84</b>	21.8 min	22.8 min
compound <b>85</b>	23.4 min (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	24.3 min (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )
compound <i>trans</i> - <b>87</b>	34.7 min (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )	34.8 min (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )
compound <i>cis</i> - <b>87</b>	34.8 min (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	36.0 min (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )

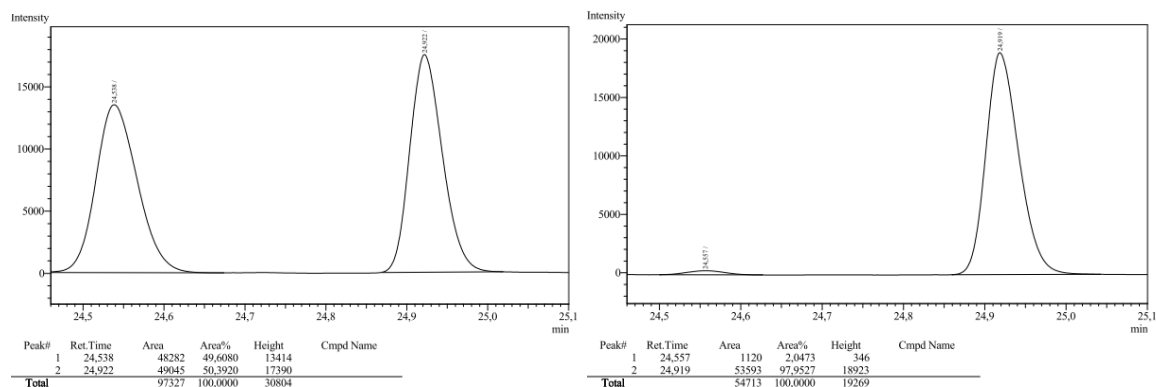
### (1*R*,5*R*)- 5-Isopropyl-1-methylcyclohex-2-en-1-ol (**84**, Table 3, Entry 8)



Prepared according to GP3 with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (2.5 mg, 5.0 μmol), (*S*)-binap (7.5 mg, 12 μmol), THF (1.0 mL), 5-isopropylcyclohex-2-en-1-one (27.6 mg, 200 μmol), and AlMe<sub>3</sub> (20.0 μL, 5.20 M in hexane, 104 μmol) for 6 h at 0 °C. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) yielded

14.3 mg (46%) of **84** as colourless oil, *R*<sub>f</sub> = 0.34 (cyclohexane/EtOAc 2:1). The *ee* was determined by GC analysis, 96% *ee*. The relative and absolute configuration was assigned in analogy to compound (*R,R*)-**81**. – <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (d, *J* =

6.8 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.40 (br s, 1H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.73 (m<sub>c</sub>, 1H), 1.88 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.01 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.56 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.67 (ddd,  $J = 9.9, 5.2, 2.2$  Hz, 1H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.5, 19.9, 28.7, 29.0, 32.4, 39.7, 42.8, 71.4, 127.3, 134.6$ . – EI (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ : 154.1358; found 154.1357.



### Parallel Rhodium-Catalysed 1,2- and 1,4-Addition of Trimethylaluminium to Enone 56 Using 0.5 eq. Binap with Respect to Rhodium (Scheme 23a)

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (7.8 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), and THF (2.5 mL), and the solution was stirred for 15 min at rt. 5-methylcyclohex-2-en-1-one (58.2  $\mu\text{L}$ , 55.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard, and  $\text{AlMe}_3$  (0.12 mL, 5.0 M in hexane, 0.60 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 15 min. Samples for GC analysis were taken according to GP1.

### Parallel Rhodium-Catalysed 1,2- and 1,4-Addition of Trimethylaluminium to Enone 56 using the Binap- and the Cod-Complex (Scheme 23b)

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (15.6 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ), and THF (2.5 mL), and the solution was stirred for 15 min at rt.  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ), 5-methylcyclohex-2-en-1-one (58.2  $\mu\text{L}$ , 55.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard, and  $\text{AlMe}_3$  (0.12 mL, 5.0 M in hexane, 0.60 mmol) were added at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 2 h. Samples for GC analysis were taken according to GP1.

**Rhodium-Catalysed 1,4-Addition of Trimethylaluminium to Enone 56 (Scheme 24a)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), 5-methylcyclohex-2-en-1-one (58.2  $\mu\text{L}$ , 55.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard, and 1,4-dioxane (2.5 mL).  $\text{AlMe}_3$  (0.12 mL, 5.0 M in hexane, 0.60 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 5 min. Samples for GC analysis were taken according to GP1.

**Rhodium-Catalysed 1,4-Addition of Trimethylaluminium to Enone 26 (Scheme 24b)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), cyclohex-2-en-1-one (48.4  $\mu\text{L}$ , 48.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard, and THF (2.5 mL). DABCO · 2  $\text{AlMe}_3$  (154 mg, 600  $\mu\text{mol}$ ) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h. Samples for GC analysis were taken according to GP1.

**General Procedure 5 (GP5): Sequential Regiodivergent RRM on Enone 56 (Table 5)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (15.6 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ) and evacuated for at least 30 min. THF (2.5 mL) was added and the solution was stirred for 15 min at rt. 5-Methylcyclohex-2-en-1-one (58.2  $\mu\text{L}$ , 55.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard, and  $\text{AlMe}_3$  (0.12 mL, 5.0 M in hexane, 0.60 mmol) were added at the given temperature and the reaction mixture was stirred for the given time  $t_1$ .  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) was added and the mixture was stirred for the given time  $t_2$ . Samples for GC analysis were taken according to GP1.

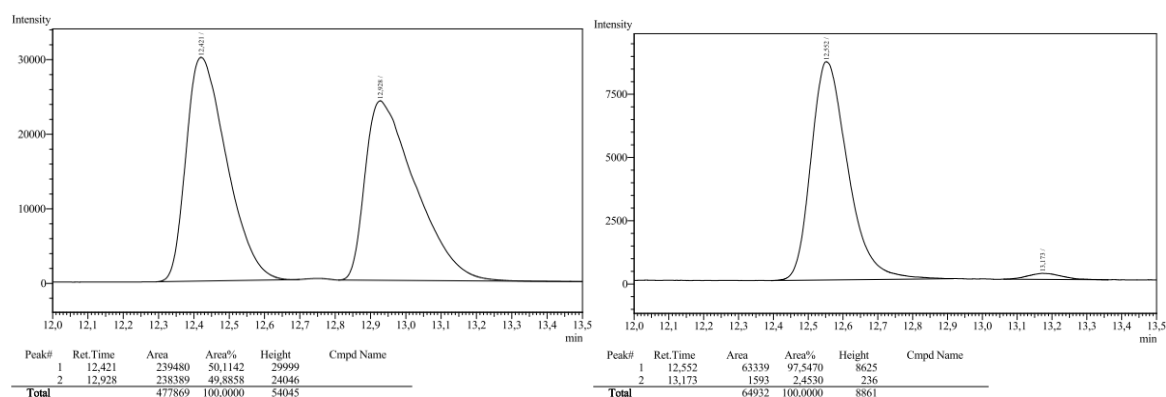
**Parallel Rhodium-Catalysed 1,2-Addition of Trimethylaluminium and 1,4-Addition of Phenylzinc Chloride to Enone 56 (Table 6, Entry 1)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (12.3 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (37.4 mg, 60.0  $\mu\text{mol}$ ), and THF (2.00 mL) and the solution was stirred for 15 min at rt. 5-Methylcyclohex-2-en-1-one (58.2  $\mu\text{L}$ , 55.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard,  $\text{AlMe}_3$  (55.0  $\mu\text{L}$ , 4.60 M in hexane, 253  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{PhZnCl}$  (0.25 mL, 1.0 M in THF, 0.25 mmol) were added at 0 °C and stirring was continued for 1 h. Yields of compounds **81** and **86** as

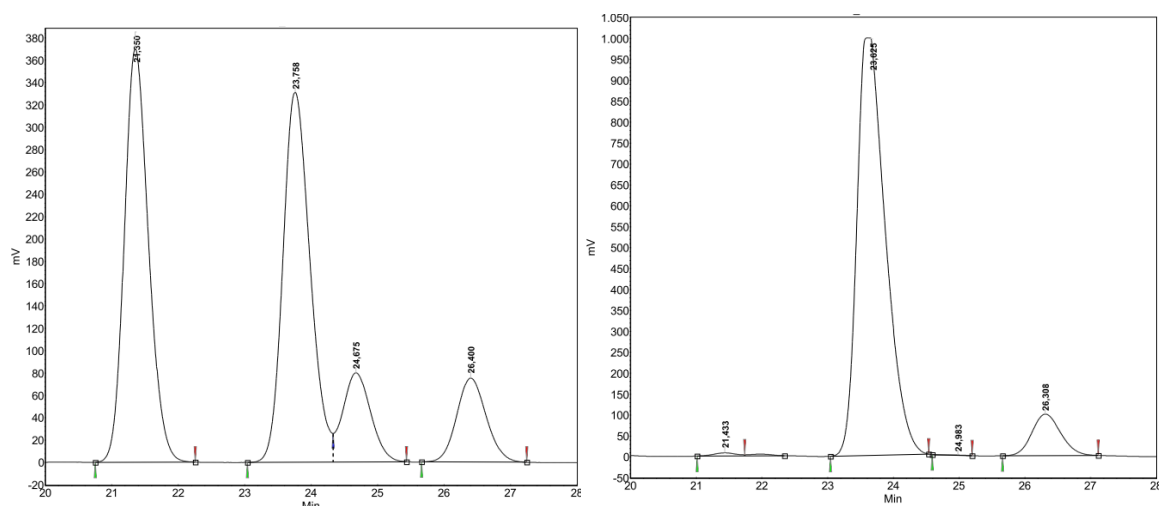


well as the enantiomeric excess of **81** were determined by GC analysis, 95% *ee*. The *dr* of **86** was determined by integration of the benzylic signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product and the enantiomeric excesses of *trans*-**86** and *cis*-**86** were determined by HPLC analysis (IC column, hexane/2-propanol 99:1,  $1.0\text{ mL min}^{-1}$ ) after column chromatography. **Retention times**: 21.4 min *trans*-(3*R*,5*R*)-enantiomer, 23.6 min *trans*-(3*S*,5*S*)-enantiomer, 25.0 min *cis*-(3*S*,5*R*)-enantiomer, 26.3 min *cis*-(3*R*,5*S*)-enantiomer, (3*S*,5*S*)-**86**: 99% *ee*, (3*R*,5*S*)-**86**: >99% *ee*.

### 81:



### 86:



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	21.350	40.09	369.9	156.1	40.089
2	UNKNOWN	23.758	40.01	331.0	155.8	40.015
4	UNKNOWN	24.675	9.95	79.7	38.8	9.954
3	UNKNOWN	26.400	9.94	75.1	38.7	9.942
Total			100.00	855.7	389.4	100.000

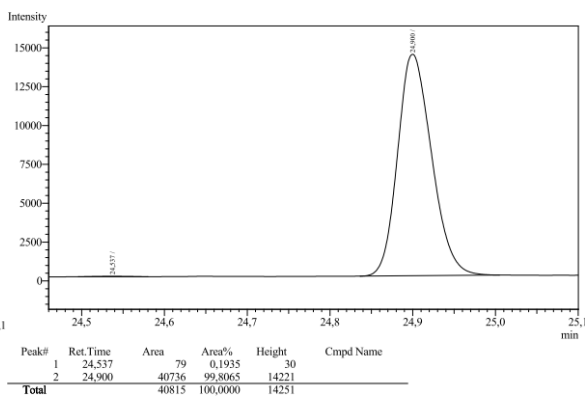
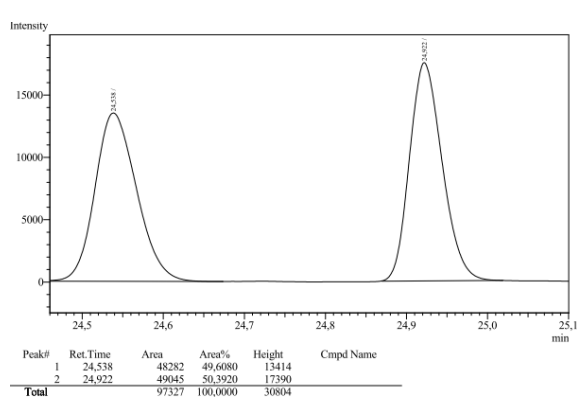
Peak results :

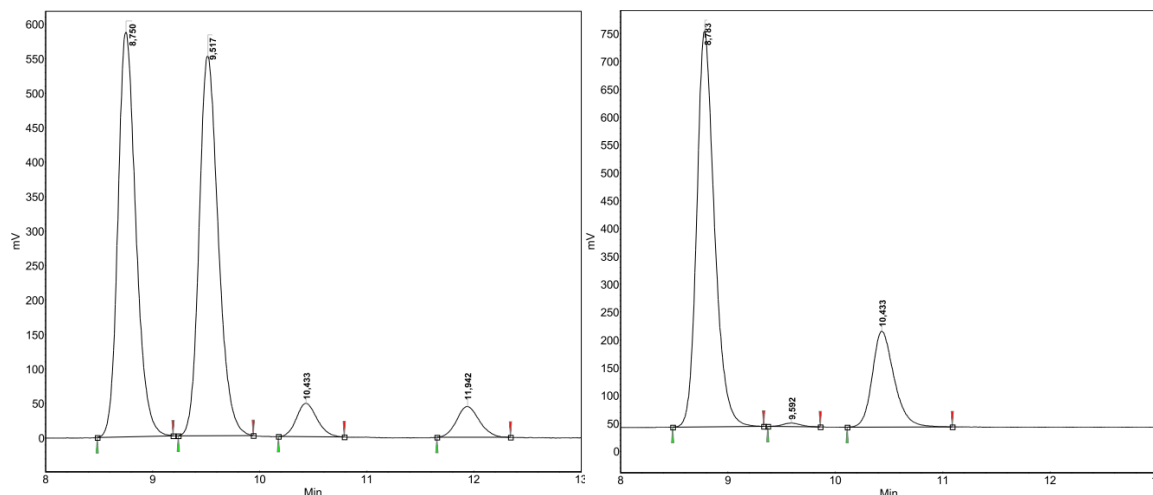
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
4	UNKNOWN	21.433	0.52	7.4	2.9	0.515
1	UNKNOWN	23.625	90.44	997.5	503.8	90.443
2	UNKNOWN	24.983	0.02	0.7	0.1	0.022
3	UNKNOWN	26.308	9.02	99.2	50.2	9.019
Total			100.00	1104.8	557.0	100.000

## Parallel Rhodium-Catalysed 1,2-Addition of Trimethylaluminium and 1,4-Addition of Phenylzinc Chloride to Enone **83** (Table 6, Entry 2)

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (12.3 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (37.4 mg, 60.0  $\mu\text{mol}$ ), and THF (2.2 mL) and the solution was stirred for 15 min at rt. 5-Isopropylcyclohex-2-en-1-one (69.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard,  $\text{AlMe}_3$  (50  $\mu\text{L}$ , 5.2 M in hexane, 0.26 mmol), and  $\text{PhZnCl}$  (0.34 mL, 0.73 M in THF, 0.25 mmol) were added at 0 °C and stirring was continued for 1 h. Yields of compounds **84** and **87** as well as the enantiomeric excess of **84** were determined by GC analysis, >99% *ee*. The *dr* of **87** was determined by integration of the benzylic signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product and the enantiomeric excesses of *trans*-**87** and *cis*-**87** were determined by HPLC analysis (IA column, hexane/2-propanol 99:1, 1.0 mL min $^{-1}$ ) after column chromatography. **Retention times**: 8.8 min *trans*-(3*S*,5*S*)-enantiomer, 9.5 min *trans*-(3*R*,5*R*)-enantiomer, 10.4 min *cis*-(3*R*,5*S*)-enantiomer, 11.9 min *cis*-(3*S*,5*R*)-enantiomer, (3*S*,5*S*)-**87**: 98% *ee*, (3*R*,5*S*)-**87**: >99% *ee*.

### **84:**

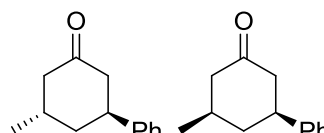


**87:****Peak results :**

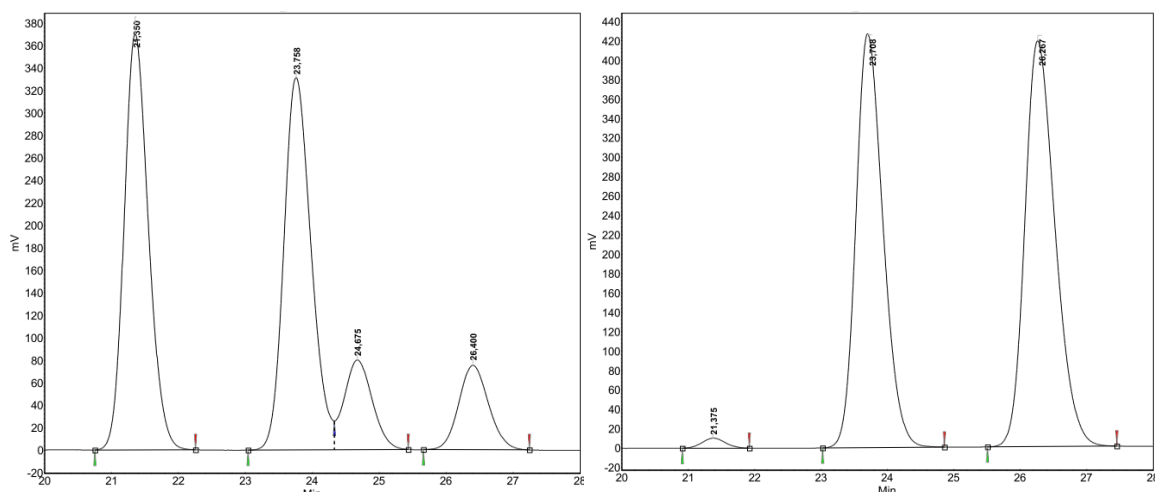
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	8.750	45.64	586.9	114.0	45.637
2	UNKNOWN	9.517	45.63	549.9	114.0	45.630
3	UNKNOWN	10.433	4.33	48.4	10.8	4.331
4	UNKNOWN	11.942	4.40	44.7	11.0	4.402
Total			100.00	1229.9	249.7	100.000

**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	8.783	76.44	710.3	136.0	76.443
2	UNKNOWN	9.592	0.70	6.3	1.2	0.699
3	UNKNOWN	10.433	22.86	172.1	40.7	22.858
Total			100.00	888.7	177.9	100.000

**(5S)-3-Methyl-5-phenylcyclohexanone (86, Table 7, Entry 1)**

Prepared according to GP4 with:  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (3.7 mg, 7.5  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (11.2 mg, 18.0  $\mu\text{mol}$ ), THF (1.7 mL), 5-Methylcyclohex-2-en-1-one (58.2  $\mu\text{L}$ , 55.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{PhZnCl}$  (0.75 mL, 1.0 M in THF, 0.75 mmol) for 30 min. Integration of the benzylic signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product revealed a *dr* of 1:1. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 5:1) of the residue yielded 81.9 mg (87%) of an inseparable mixture of both diastereomers as colourless oil,  $R_f = 0.54$  (cyclohexane/EtOAc 2:1). The configurations were assigned based on the X-ray crystal analysis of compound (3*R*,5*S*)-**86**. The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis (IC column, hexane/2-propanol 99:1, 1.0 mL min $^{-1}$ ), **retention times**: 21.4 min *trans*-(3*R*,5*R*)-enantiomer, 23.8 min *trans*-(3*S*,5*S*)-enantiomer, 24.7 min *cis*-(3*S*,5*R*)-enantiomer, 26.4 min *cis*-(3*R*,5*S*)-enantiomer, *trans*-(3*S*,5*S*)-**86**: 96% *ee*, *cis*-(3*R*,5*S*)-**86**: >99% *ee* (minor enantiomer not detected).



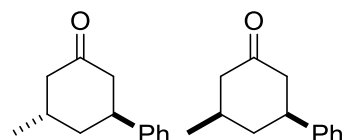
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	21.350	40.09	369.9	156.1	40.089
2	UNKNOWN	23.758	40.01	331.0	155.8	40.015
4	UNKNOWN	24.675	9.95	79.7	38.8	9.954
3	UNKNOWN	26.400	9.94	75.1	38.7	9.942
Total			100.00	855.7	389.4	100.000

Peak results :

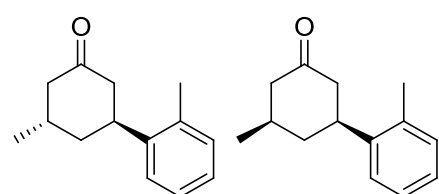
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	21.375	0.97	10.3	4.1	0.968
2	UNKNOWN	23.708	47.29	426.6	202.0	47.291
3	UNKNOWN	26.267	51.74	418.4	221.0	51.742
Total			100.00	855.4	427.1	100.000

### 3-Methyl-5-phenylcyclohexanone (86, Table 7, Entry 2)



Prepared according to GP4 with:  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (1.5 mg, 3.0  $\mu\text{mol}$ ), *rac*-binap (4.5 mg, 7.2  $\mu\text{mol}$ ), THF (0.6 mL), 5-methylcyclohex-2-en-1-one (23.2  $\mu\text{L}$ , 22.0 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{PhZnCl}$  (0.41 mL, 0.73 M in THF, 0.30 mmol) for 30 min. Integration of the benzylic signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product revealed a *dr* of 7:1 (*trans*/*cis*). Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) of the residue yielded 30.0 mg (79%) of an inseparable mixture of both diastereomers as colourless oil.

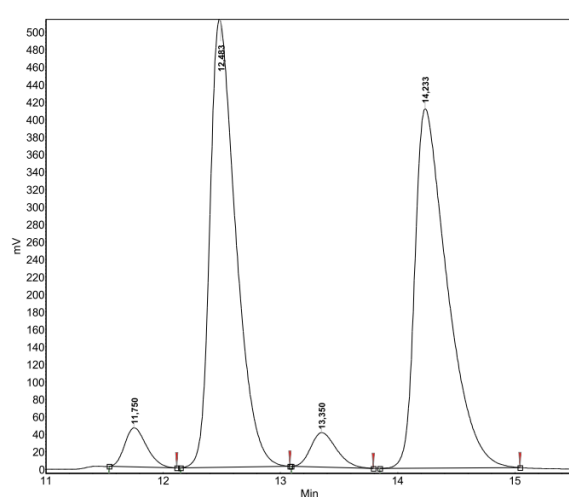
### (5*S*)-3-Methyl-5-(*o*-tolyl)cyclohexanone (88, Table 7, Entry 3)



Prepared according to GP4 with:  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (3.7 mg, 7.5  $\mu\text{mol}$ ), (*S*)-binap (11.2 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ), THF (1.7 mL), 5-methylcyclohex-2-en-1-one (58.2  $\mu\text{L}$ , 55.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), and  $(2\text{-MeC}_6\text{H}_4)\text{ZnCl}$  (0.79 mL, 0.95 M in THF, 0.75 mmol) for 1.5 h. Integration of the benzylic signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product revealed a *dr* of 1.2:1. Column chromatography

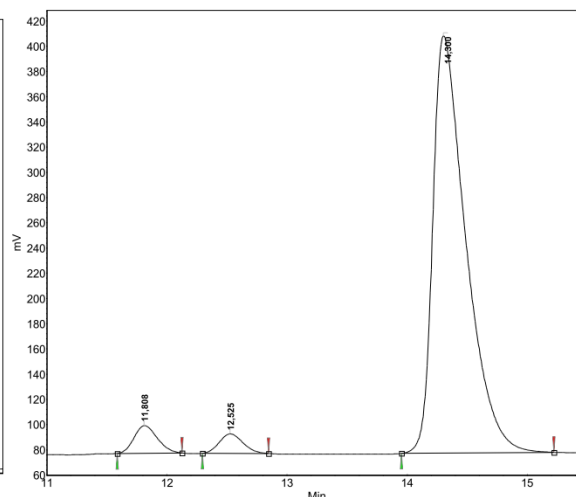
(cyclohexane/EtOAc 20:1) yielded 40.1 mg (40%) of *trans*-**88** (*dr* = 22:1,  $R_f$  = 0.48, cyclohexane/EtOAc 2:1) and 34.5 mg (34%) of *cis*-**88** ( $R_f$  = 0.52, cyclohexane/EtOAc 2:1) as colourless oils. The relative configurations were assigned by comparison of the  $^1\text{H}$  NMR shifts of the benzylic protons with those of compounds **86**. The absolute configurations were assigned in analogy to the transformation of compound (*R*)-**56** and are in accordance with similar transformations in the literature.<sup>[35b]</sup> The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis (IB column, hexane/2-propanol 99:1, 1.0 mL min<sup>-1</sup>), **retention times**: 11.8 min *cis*-(3*R*,5*S*)-enantiomer, 12.5 min *trans*-(3*R*,5*R*)-enantiomer, 13.4 min *cis*-(3*S*,5*R*)-enantiomer, 14.3 min *trans*-(3*S*,5*S*)-enantiomer; *trans*-(3*S*,5*S*)-**88**: 94% *ee*, *cis*-(3*R*,5*S*)-**88**: >99% *ee* (minor enantiomer not detected).

**trans**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.06 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.99 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 3H), 3.57 (m<sub>c</sub>, 1H), 7.11-7.21 (m, 4H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.4, 20.2, 29.6, 35.3, 38.2, 47.2, 48.5, 125.8, 126.47, 126.51, 130.8, 135.3, 142.5, 212.0. – **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3022, 2954, 2924, 1707, 1490, 1457, 1421, 1381, 1342, 1299, 1237, 1143, 1112, 1056, 897, 754, 727, 667, 553, 507, 448. – **EI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ : 202.1358; found 202.1352.



Peak results :

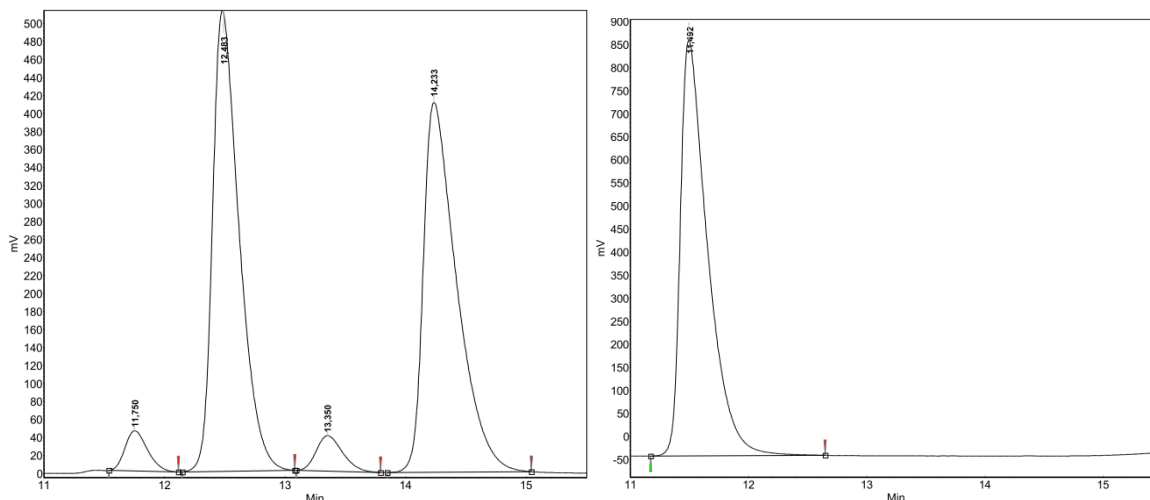
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	11.750	3.42	44.6	9.7	3.424
2	UNKNOWN	12.483	46.39	512.2	130.9	46.393
3	UNKNOWN	13.350	3.52	39.2	9.9	3.517
4	UNKNOWN	14.233	46.67	410.9	131.6	46.666
Total			100.00	1006.9	282.1	100.000



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
3	UNKNOWN	11.808	4.32	21.9	4.9	4.316
1	UNKNOWN	12.525	3.08	15.4	3.5	3.081
2	UNKNOWN	14.300	92.60	330.7	105.3	92.602
Total			100.00	368.1	113.8	100.000

**cis:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.10 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.44-2.51 (m, 3H), 3.20 ( $m_c$ , 1H), 7.11-7.25 (m, 4H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.4, 22.6, 33.8, 39.3, 41.2, 47.8, 49.8, 125.1, 126.5, 126.6, 130.8, 135.3, 142.3, 211.0. – **IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3022, 2953, 2872, 1709, 1491, 1455, 1422, 1371, 1337, 1280, 1257, 1222, 1152, 1119, 1059, 901, 865, 816, 754, 724, 639, 559, 529, 452, 396. – **EI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ : 202.1358; found 202.1361.

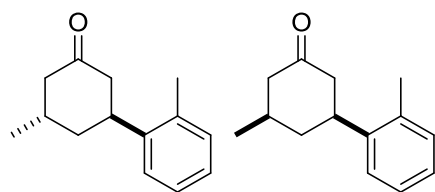


## Peak results :

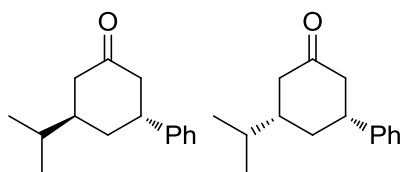
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	11.750	3.42	44.6	9.7	3.424
2	UNKNOWN	12.483	46.39	512.2	130.9	46.393
3	UNKNOWN	13.350	3.52	39.2	9.9	3.517
4	UNKNOWN	14.233	46.67	410.9	131.6	46.666
Total			100.00	1006.9	282.1	100.000

## Peak results :

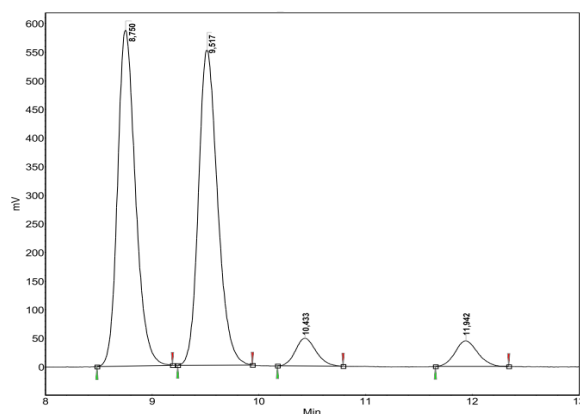
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	11.492	100.00	901.7	240.7	100.000
Total			100.00	901.7	240.7	100.000

3-Methyl-5-(*o*-tolyl)cyclohexanone (88, Table 7, Entry 4)

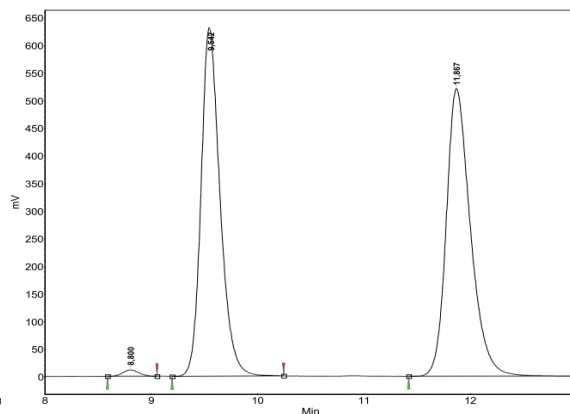
Prepared according to GP4 with:  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (2.2 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$ ), *rac*-binap (6.7 mg, 11  $\mu\text{mol}$ ), THF (1.0 mL), 5-methylcyclohex-2-en-1-one (34.9  $\mu\text{L}$ , 33.1 mg, 300  $\mu\text{mol}$ ), and (*o*-Tol)ZnCl (0.47 mL, 0.95 M in THF, 0.45 mmol) for 1.5 h. Integration of the benzylic signals in the  $^1\text{H NMR}$  spectrum of the crude product revealed a *dr* of 12:1 (*trans*/*cis*). Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) yielded 44.2 mg (73%) of a mixture of both diastereomers as colourless oil.

**(5*R*)-3-Isopropyl-5-phenylcyclohexanone (87, Table 7, Entry 5)**

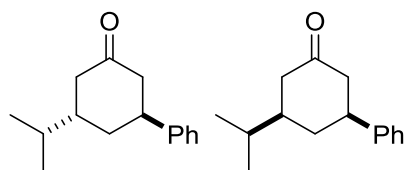
Prepared according to GP4 with: [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (1.5 mg, 3.0 μmol), (*R*)-binap (4.5 mg, 7.2 μmol), THF (0.6 mL), 5-isopropylcyclohex-2-en-1-one (27.6 mg, 200 μmol), and PhZnCl (0.41 mL, 0.73 M in THF, 0.30 mmol) for 1.5 h. Integration of the benzylic signals in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the crude product revealed a *dr* of 1.1:1. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) yielded 34.3 mg (79%) of an inseparable mixture of both diastereomers as colourless oil, *R<sub>f</sub>* = 0.52 (cyclohexane/EtOAc 2:1). The configurations were assigned in analogy to compound **86**. The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis (IA column, hexane/2-propanol 99:1, 1.0 mL min<sup>-1</sup>), **retention times**: 8.8 min *trans*-(3*S*,5*S*)-enantiomer, 9.5 min *trans*-(3*R*,5*R*)-enantiomer, 10.4 min *cis*-(3*R*,5*S*)-enantiomer, 11.9 min *cis*-(3*S*,5*R*)-enantiomer; *trans*-(3*R*,5*R*)-**87**: 97% *ee*, *cis*-(3*S*,5*R*)-**87**: >99% *ee* (minor enantiomer not detected). – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, signals of the *trans*-diastereomer marked with \*): δ = 0.88\* (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90\* (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.48-1.79 (m, 5H), 1.97-2.10 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.29-2.37\* (m, 1H), 2.43-2.72 (m, 6H), 2.93 (m<sub>c</sub>, 1H), 3.40\* (m<sub>c</sub>, 1H), 7.19-7.27 (m, 6H), 7.29-7.37 (m, 4H). – <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, signals of the *trans*-diastereomer marked with \*): δ = 19.4, 19.7, 20.0\*, 20.1\*, 30.7\*, 32.8, 35.4\*, 36.9, 39.5\*, 40.3\*, 44.0, 44.5, 44.7\*, 44.8, 46.6\*, 48.9, 126.5\*, 126.7, 126.9, 127.1\*, 128.7\*, 128.8, 144.5\*, 144.6, 211.4, 212.2\*. – EI (HR-MS) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O: 216.1514; found 216.1514.

**Peak results :**

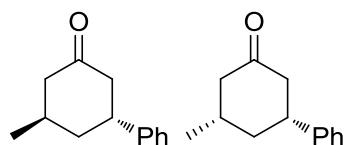
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	8.750	45.64	586.9	114.0	45.637
2	UNKNOWN	9.517	45.63	549.9	114.0	45.630
3	UNKNOWN	10.433	4.33	48.4	10.8	4.331
4	UNKNOWN	11.942	4.40	44.7	11.0	4.402
Total			100.00	1229.9	249.7	100.000

**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	8.800	0.77	11.5	2.1	0.768
2	UNKNOWN	9.542	48.37	631.4	130.7	48.370
3	UNKNOWN	11.867	50.86	521.0	137.4	50.861
Total			100.00	1163.9	270.2	100.000

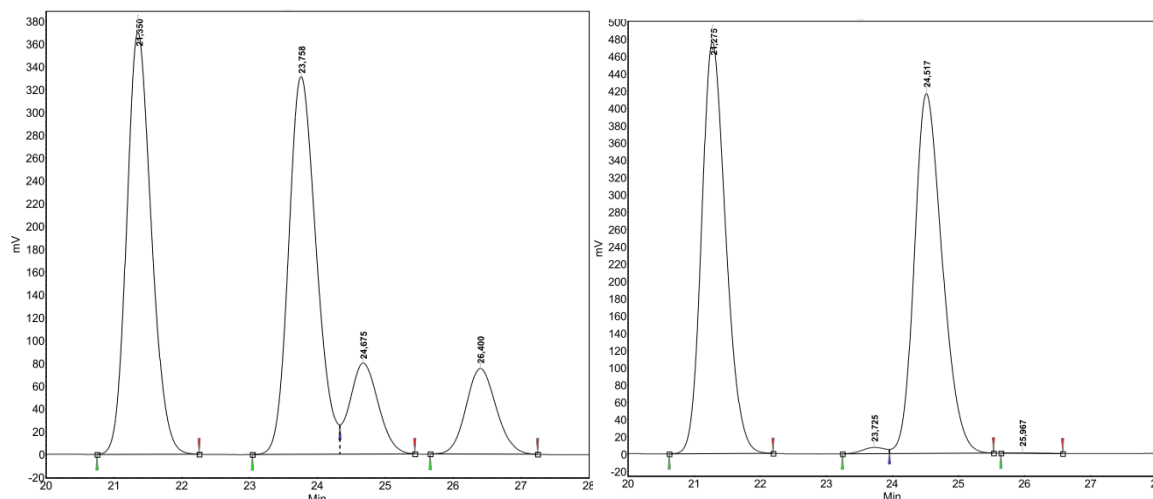
**3-Isopropyl-5-phenylcyclohexanone (87, Table 7, Entry 6)**

Prepared according to GP4 with:  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (1.5 mg, 3.0  $\mu\text{mol}$ ), *rac*-binap (4.5 mg, 7.2  $\mu\text{mol}$ ), THF (0.6 mL), 5-isopropylcyclohex-2-en-1-one (27.6 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{PhZnCl}$  (0.41 mL, 0.73 M in THF, 0.30 mmol) for 1.5 h. Integration of the benzylic signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product revealed a *dr* of 8:1 (*trans/cis*). Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) yielded 34.2 mg (79%) of an inseparable mixture of both diastereomers as colourless oil.

**(5*R*)-3-Methyl-5-phenylcyclohexanone (86, Table 7, Entry 7)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$  (2.7 mg, 5.9  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (7.6 mg, 12  $\mu\text{mol}$ ), 1,4-dioxane (2.0 mL), and water (0.2 mL) and the solution was stirred for 1 h at rt. 5-Methylcyclohex-2-en-1-one (46.6  $\mu\text{L}$ , 44.1 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (122 mg, 1.00 mmol) were added, the mixture was warmed to 35  $^\circ\text{C}$ , stirred for 4 h, and then the solvent was removed under reduced pressure. Integration of the benzylic signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product revealed a *dr* of 1:1. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1) of the residue yielded 62.0 mg (82%) of an inseparable mixture of both diastereomers as colourless oil. The configurations were assigned based on the X-ray crystal analysis of compound (3*R*,5*S*)-**86**. The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis (IC column, hexane/2-propanol 99:1, 1.0 mL min $^{-1}$ ), **retention times**: 21.3 min *trans*-(3*R*,5*R*)-enantiomer, 23.7 min *trans*-(3*S*,5*S*)-enantiomer, 24.5 min *cis*-(3*S*,5*R*)-enantiomer, 26.0 min *cis*-(3*R*,5*S*)-enantiomer, *trans*-(3*R*,5*R*)-**86**: 97% *ee*, *cis*-(3*S*,5*R*)-**86**: >99% *ee*.





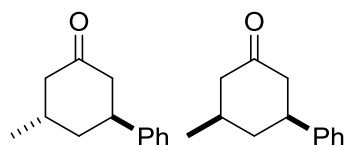
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	21.350	40.09	369.9	156.1	40.089
2	UNKNOWN	23.758	40.01	331.0	155.8	40.015
4	UNKNOWN	24.675	9.95	79.7	38.8	9.954
3	UNKNOWN	26.400	9.94	75.1	38.7	9.942
Total			100.00	855.7	389.4	100.000

Peak results :

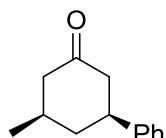
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	21.275	49.25	476.1	201.3	49.253
2	UNKNOWN	23.725	0.70	7.2	2.9	0.701
4	UNKNOWN	24.517	49.99	415.8	204.3	49.992
3	UNKNOWN	25.967	0.05	0.5	0.2	0.054
Total			100.00	899.6	408.7	100.000

### 3-Methyl-5-phenylcyclohexanone (86, Table 7, Entry 8)



Prepared and analyzed according to the above-mentioned procedure from *rac*-binap. *dr* = 4:1 (*trans/cis*). Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) of the residue yielded 62.9 mg (84%) of an inseparable mixture of both diastereomers as colourless oil.

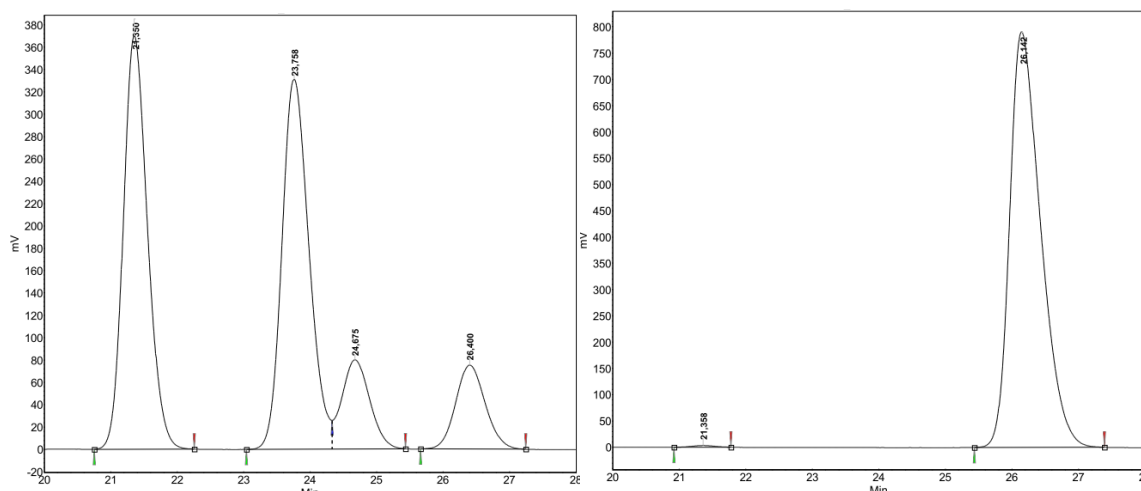
### (3*R*,5*S*)-3-Methyl-5-phenylcyclohexanone (86, Table 7, Entry 9)



Prepared and analyzed according to the above-mentioned procedure from (*R*)-5-methylcyclohex-2-en-1-one and (*S*)-binap. Yield: 64.1 mg (85%); *dr* = 25:1 (*cis/trans*); >99% *ee* (minor enantiomer not detected). –  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -16.9$  (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>†††</sup>  $\delta$  = 1.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.54–1.63 (m, 1H), 1.95–2.12 (m, 3H), 2.42–2.49 (m, 2H), 2.54–2.59 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 7.21–7.25 (m, 3H), 7.31–7.35 (m, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.5, 33.6, 41.9, 43.9, 48.5, 49.6, 126.7 (2C), 126.9, 128.8 (2C), 144.4, 210.8. – IR:  $\tilde{\nu}$  = 3061,

<sup>†††</sup> For a spectrum in CCl<sub>4</sub> at 60 MHz, see <sup>[221]</sup>.

3028, 2956, 2930, 2870, 1703, 1600, 1493, 1452, 1418, 1364, 1281, 1262, 1234, 1149, 1109, 1067, 1026, 904, 867, 752, 694, 641, 548, 516, 472, 437, 397. – ESI (HR-MS) calcd. for  $C_{13}H_{17}O$   $[M+H]^+$ : 189.1274; found 189.1275. – Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation from heptane.



#### Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	21.350	40.09	369.9	156.1	40.089
2	UNKNOWN	23.758	40.01	331.0	155.8	40.015
4	UNKNOWN	24.675	9.95	79.7	38.8	9.954
3	UNKNOWN	26.400	9.94	75.1	38.7	9.942
Total			100.00	855.7	389.4	100.000

#### Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	21.358	0.32	3.5	1.4	0.319
1	UNKNOWN	26.142	99.68	790.5	426.0	99.681
Total			100.00	794.0	427.3	100.000

### GC Analysis of Reactions with Enone **91** (Tables 11–13, Figures 12–14, 16–18, Scheme 28):

Reactions were performed according to GP3 (table 11) or GP4 (table 13).

Cyclodextrin TE; 4 min 80 °C isothermal  $\rightarrow$  130 °C, 5 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  170 °C, 20 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  10 min isothermal; 20 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

compound <b>91</b>	12.0 min (minor enantiomer)	12.2 min (major enantiomer)
compound <i>cis</i> - <b>92</b>	9.8 min (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )	10.3 min (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )
compound <i>trans</i> - <b>92</b>	10.4 min (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )	10.5 min (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )
compound <b>96</b>	23.0 min	23.7 min

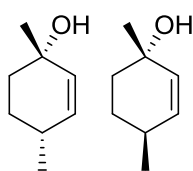
Cyclodextrin TE; 4 min 60 °C isothermal → 100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup> → 160 °C, 20 °C min<sup>-1</sup> → 15 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

compound **97**                      39.3 min (3*S*,4*S*)                      40.6 min (3*R*,4*R*)

Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal → 100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup> → 160 °C, 20 °C min<sup>-1</sup> → 5 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

compound **95**                      30.5 min (3*S*,4*S*)                      30.9 min (3*R*,4*R*)

**(1*S*)-1,4-Dimethylcyclohex-2-en-1-ol (92, Scheme 26)**

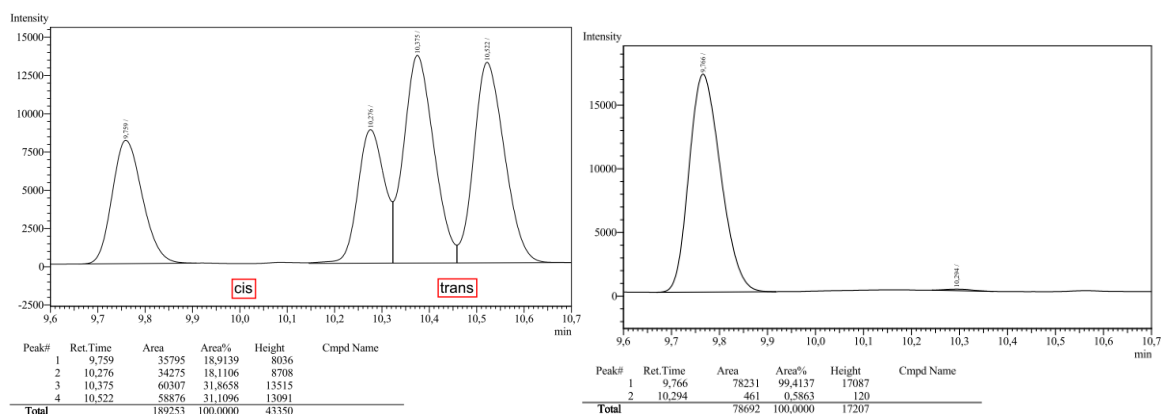


Prepared according to GP3 with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (12.4 mg, 25.0 μmol), (*R*)-binap (37.4 mg, 60.0 μmol), 4-methylcyclohex-2-enone (110 mg, 1.00 mmol), AlMe<sub>3</sub> (0.24 mL, 5.0 M in hexane, 1.2 mmol), and THF (4.0 mL) for 3 h at rt. *cis/trans* = 5:1 (by <sup>1</sup>H NMR of the crude product).

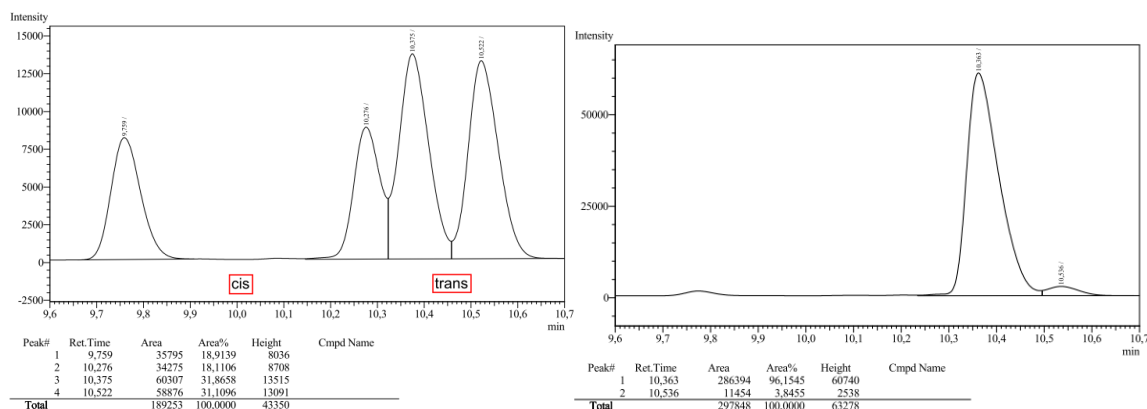
MPLC purification (pentane → pentane/Et<sub>2</sub>O 100:1 → 50:1, 12 g SiO<sub>2</sub>, 30 μm) yielded 38.1 mg (30%) of *cis*-(1*S*,4*R*)-1,4-dimethylcyclohex-2-en-1-ol and 8.9 mg (<7%, containing some pentane) of *trans*-(1*S*,4*S*)-1,4-dimethylcyclohex-2-en-1-ol as colourless oils. The *ee*'s were determined by GC analysis. The relative configurations were assigned by comparison with literature data.<sup>[222]</sup> The absolute configurations were assigned in analogy to the respective transformation of cyclohex-2-enone.<sup>[64]</sup> ***cis***: *R<sub>f</sub>* = 0.36 (pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1). – 99% *ee*. – [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +12.5 (*c* = 1.0, CDCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.56 (dt, *J* = 13.3, 2.9 Hz, 1H), 1.69-1.85 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 1H), 5.60 (s, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>†††</sup> δ = 21.3, 28.1, 29.7, 30.9, 37.2, 67.5, 132.7, 135.9. – EI (HR-MS): C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O cal. 126.1045; found 126.1032.

<sup>†††</sup> For <sup>13</sup>C NMR data with one differing signal, see <sup>[222]</sup>.

## Experimenteller Teil



**trans:**  $R_f = 0.31$  (pentane/Et<sub>2</sub>O 2:1). – >92% *ee*. – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.97$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.18-1.33 (m, 1H), 1.41 (br s, 1H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 1H), 5.55 (s-like, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.0, 28.9, 29.1, 30.2, 37.0, 69.1, 133.3, 134.5$ .

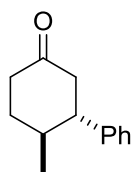


### GC Analysis of the Reaction with Enone 93 (Scheme 27 and Figure 15)

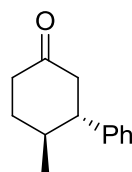
The reaction was performed according to GP3.

Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal → 125 °C, 1.5 °C min<sup>-1</sup> → 160 °C, 20 °C min<sup>-1</sup> → 3 min isothermal; 35 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

compound <b>93</b>	26.1 min (S)	26.3 min (R)
compound <i>cis</i> - <b>94</b>	22.0 min (1S,4R)	22.2 min (1R,4S)
compound <i>trans</i> - <b>94</b>	21.2 min (1S,4S)	21.7 min (1R,4R)

**trans-4-Methyl-3-phenylcyclohexanone (95, Scheme 28)**

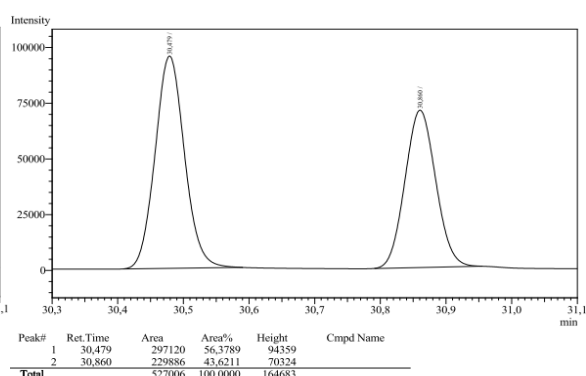
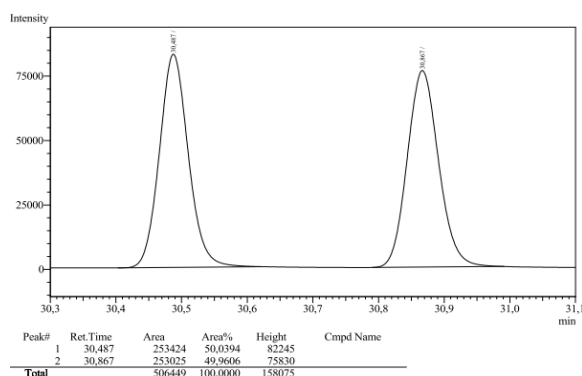
A 5 mL Schlenk-tube was charged with [Rh(cod)OH]<sub>2</sub> (2.7 mg, 5.9 μmol), (*R*)-binap (7.6 mg, 12 μmol), 1,4-dioxane (2.0 mL), and water (0.2 mL) and the solution was stirred for 1 h at rt. 4-Methylcyclohex-2-en-1-one (44.1 mg, 400 μmol) and PhB(OH)<sub>2</sub> (122 mg, 1.00 mmol) were added, the mixture was warmed to 35 °C, stirred for 20 h, and then the solvent was removed under reduced pressure. The <sup>1</sup>H NMR of the crude product showed only one diastereomer. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) yielded 41 mg (54%) of compound **95** as colourless oil, *R*<sub>f</sub> = 0.22 (cyclohexane/EtOAc 10:1). The enantiomeric excess was determined by GC analysis, 3% *ee*. – The NMR spectroscopic data were in accordance with the ones described below.

**(3*S*,4*S*)-4-Methyl-3-phenylcyclohexanone (95, Table 12, Entry 1)**

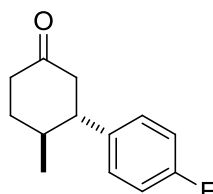
Prepared according to GP4 with: [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (2.5 mg, 5.1 μmol), (*R*)-binap (7.5 mg, 12 μmol), THF (1.0 mL), 4-methylcyclohex-2-en-1-one (22.0 mg, 200 μmol), and PhZnCl (0.30 mL, 1.0 M in THF, 0.30 mmol) for 3.5 h. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) yielded 29.7 mg (79%) of compound **95** as colourless oil, *R*<sub>f</sub> = 0.22 (cyclohexane/EtOAc 10:1). The enantiomeric excess was determined by GC analysis, 13% *ee*. The relative configuration was determined by NOESY, the absolute configuration was assigned in analogy to the transformation of compound (*R*)-**56** and is in accordance with similar transformations in the literature.<sup>[35b]</sup> – [*α*]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +0.4 (*c* = 0.24, EtOAc). – <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):<sup>§§§</sup> δ = 0.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.54 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.07 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.43-2.59 (m, 5H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H). – <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 0.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (tdd, *J* = 13.6, 11.5, 4.4 Hz, 1H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.97 (tdd, *J* = 14.1, 6.1, 0.6 Hz, 1H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.27 (tdd, *J* = 14.1, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.4, 34.8, 36.9, 41.5, 49.3, 52.3, 126.9, 127.4 (2C), 128.9 (2C), 143.8, 211.1. – <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 19.3, 34.5, 36.6, 41.3, 49.1, 51.9, 126.8, 127.5 (2C), 128.9 (2C), 144.3, 207.8. – IR: *ν* = 3060,

<sup>§§§</sup> For shifts of the methyl group in CCl<sub>4</sub> and C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, see <sup>[223]</sup>.

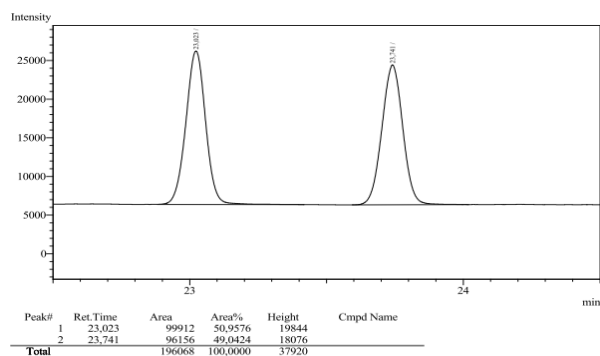
3028, 2955, 2924, 2872, 1712, 1601, 1494, 1454, 1422, 1375, 1357, 1319, 1300, 1251, 1202, 1155, 1082, 1007, 950, 910, 797, 756, 699, 549, 499, 443. – **EI** (HR-MS) calcd. for  $C_{13}H_{16}O$ : 188.1201; found 188.1194.

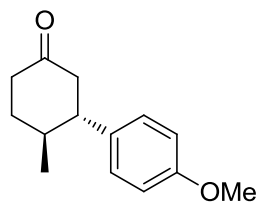


### *trans*-3-(4-Fluorophenyl)-4-methylcyclohexanone (**96**, Table 12, Entry 2)

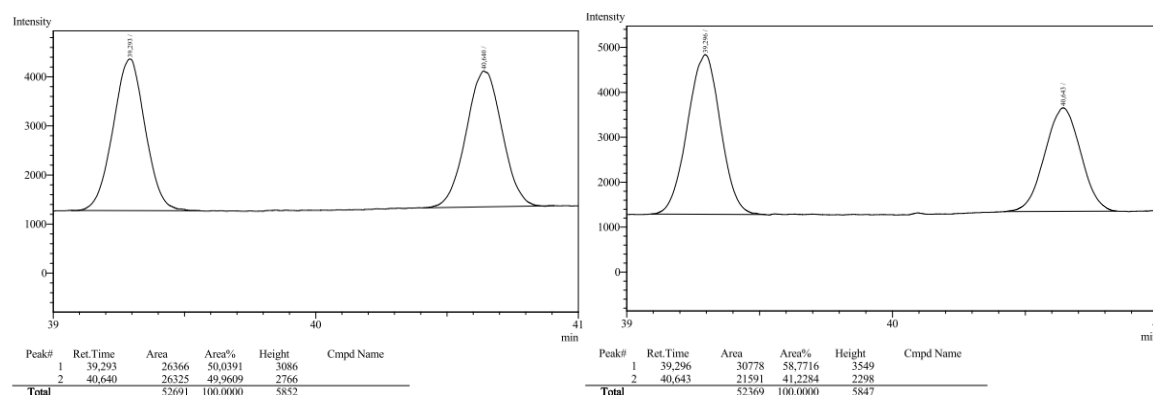
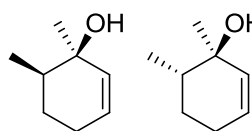


Prepared according to GP4 with:  $[Rh(cod)Cl]_2$  (3.7 mg, 7.5  $\mu$ mol), (*R*)-binap (11.2 mg, 18.0  $\mu$ mol), THF (1.5 mL), 4-methylcyclohex-2-en-1-one (33.1 mg, 300  $\mu$ mol), and  $(4-FC_6H_4)ZnCl$  (330  $\mu$ L, 1.37 M in THF, 452  $\mu$ mol) for 3.5 h. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 6:1) yielded 35.1 mg (57%) of compound **96** as colourless oil,  $R_f$  = 0.42 (cyclohexane/EtOAc 2:1). The enantiomeric excess was determined by GC analysis, <2% *ee*. The relative configuration was determined by NOESY. –  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.77 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.53 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.02 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.43-2.58 (m, 5H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H). –  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 19.4, 34.6, 37.1, 41.5, 49.4, 51.5, 115.6, 115.8, 128.7, 128.8, 139.5, 161.7 (d,  $J$  = 245 Hz), 210.7. – **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3043, 2958, 2927, 2874, 1713, 1603, 1508, 1457, 1422, 1378, 1356, 1324, 1298, 1249, 1221, 1159, 1088, 1012, 950, 869, 839, 817, 773, 744, 721, 675, 545, 507, 449, 423. – **EI** (HR-MS) calcd. for  $C_{13}H_{15}FO$ : 206.1107; found 206.1111.



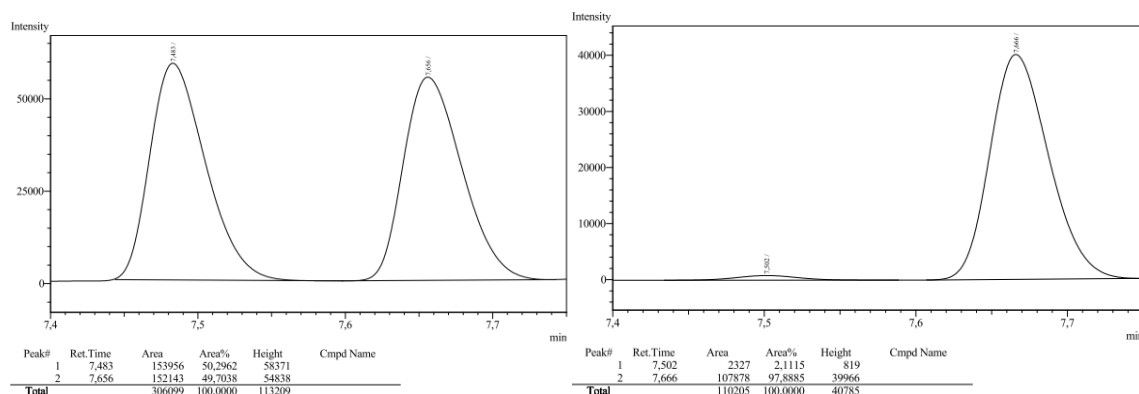
**(3*S*,4*S*)-3-(4-Methoxyphenyl)-4-methylcyclohexanone (97, Table 12, Entry 3)**

Prepared according to GP4 with: [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (3.7 mg, 7.5 μmol), (*R*)-binap (11.2 mg, 18.0 μmol), THF (0.6 mL), 4-methylcyclohex-2-en-1-one (33.1 mg, 300 μmol), and (4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)ZnCl (1.9 mL, 0.24 M in THF, 0.46 mmol) for 3.5 h. Column chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1) yielded 9.8 mg (15%) of compound **97** as colourless oil, *R*<sub>f</sub> = 0.41 (cyclohexane/EtOAc 2:1). The enantiomeric excess was determined by GC analysis, 18% *ee*. The relative configuration was determined by NOESY, the absolute configuration was assigned in analogy to the transformation of compound (*R*)-**56** and is in accordance with similar transformations in the literature.<sup>[35b]</sup> – **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.42-1.58 (m, 1H), 2.01 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.39-2.59 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H). – **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.4, 34.7, 37.1, 41.5, 49.5, 51.5, 55.4, 114.2, 128.2, 136.0, 158.4, 211.2. – **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2872, 1710, 1611, 1511, 1457, 1357, 1301, 1246, 1179, 1113, 1082, 1033, 949, 834, 740, 675, 552, 515. – **EI** (HR-MS) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: 218.1307; found 218.1304.

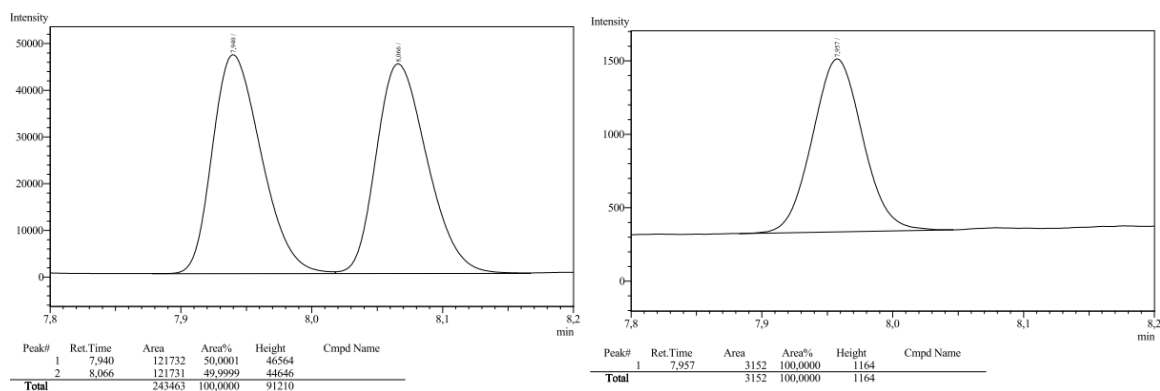
**(1*R*)-1,6-Dimethylcyclohex-2-en-1-ol (98, Scheme 29)**

Prepared according to GP3 with 6-methylcyclohex-2-enone (55.1 mg, 500 μmol) for 3 h at 0 °C. *cis/trans* = 1.1:1 (by <sup>1</sup>H NMR of the crude product). MPLC purification (pentane → pentane/Et<sub>2</sub>O 100:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15 μm) yielded 27.6 mg (44%) of *cis*-(1*R*,6*R*)-1,6-dimethylcyclohex-2-en-1-ol and 23.8 mg (38%) of *trans*-(1*R*,6*S*)-1,6-dimethylcyclohex-2-en-1-ol as colourless oils. The *ee*'s were determined by GC analysis (Cyclodextrin TE; 4 min 80 °C isothermal → 130 °C, 10 K min<sup>-1</sup>; 30 cm s<sup>-1</sup> gas flow). The relative configurations were

determined by hydrogenation of the separated diastereomers with  $\text{PtO}_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$  (81% Pt) in  $\text{CDCl}_3$  and comparison with literature data.<sup>[113]</sup> The absolute configurations were assigned in analogy to the respective transformation of cyclohex-2-enone.<sup>[64]</sup> **cis**:  $R_f = 0.33$  (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1). – **Retention times**: 7.5 min [(1*S*)-enantiomer], 7.7 min [(1*R*)-enantiomer]. 96% *ee*. –  $[\alpha]_D^{21} = +13.4$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CDCl}_3$ ). –  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.00$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.35-1.61 (m, 3H), 1.97-2.06 (m, 2H), 5.61-5.66 (m, 1H), 5.72-5.78 (m, 1H). –  **$^{13}\text{C}$  NMR** (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.1$ , 25.6, 27.0, 27.6, 38.6, 69.2, 129.3, 134.5. – **EI** (HR-MS):  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$  cal. 126.1045; found 126.1044.



**trans**:  $R_f = 0.29$  (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1). – **Retention times**: 7.9 min [(1*R*)-enantiomer], 8.1 min [(1*S*)-enantiomer]. >99% *ee* (minor enantiomer not detected). –  $[\alpha]_D^{21} = -3.7$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CDCl}_3$ ). –  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.97$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.36 (s, 1H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 5.56 (dt,  $J = 10.0$ , 2.0 Hz, 1H), 5.62-5.68 (m, 1H). –  **$^{13}\text{C}$  NMR** (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.4$ , 23.3, 24.6, 28.2, 40.2, 72.0, 127.5, 135.1.





## *II.2. Procedures According to Chapter C.II*

### **<sup>31</sup>P NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Trimethylaluminium and Cyclohex-2-enone with [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> (Figure 19)**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (12.5 mg, 25.0 µmol), (*R*)-binap (37.4 mg, 60.0 µmol), and THF (1.0 mL). The solution was stirred for 16 h and a spectrum was recorded. AlMe<sub>3</sub> (31 µL, 4.0 M in hexane, 0.13 mmol) was added and spectra were recorded over the course of 21 h. Cyclohex-2-enone (9.7 µL, 9.6 mg, 0.10 mmol) was added and spectra were recorded over the course of 5 h, after which a GC sample was taken according to GP1. – [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub>: **<sup>31</sup>P NMR** (121 MHz, THF): δ = 49.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>Rh-P</sub> = 196 Hz).

### **<sup>31</sup>P NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Lithium Chloride with [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub> (Figure 21)**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (4.1 mg, 10 µmol), (*R*)-binap (5.6 mg, 9.0 µmol), and THF (0.8 mL). The solution was stirred and sonicated for 1.5 h and a spectrum was recorded. An excess LiCl (≈50 µmol) was added and after sonication for 2 min, a spectrum was recorded.

### **<sup>31</sup>P NMR Spectroscopic and Gaschromatographic Investigation of the 1,2-Addition of Trimethylaluminium to Cyclohex-2-enone with [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub>**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (2.5 mg, 5.0 µmol), (*R*)-binap (7.5 mg, 12 µmol), and THF (1.2 mL). After sonication for 2 min, mesitylene (10 µL, GC standard) and cyclohex-2-enone (26.3 µL, 24.8 mg, 200 µmol) were added, a spectrum was recorded and a GC sample was taken according to GP1. AlMe<sub>3</sub> (50 µL, 5.0 M in hexane, 0.25 mmol) was added and NMR as well as GC analysis was conducted after 10 min, 70 min, and 4 h.

**<sup>31</sup>P NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Methyllithium with [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> (Figure 22)**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (12.5 mg, 25.0 μmol), (*R*)-binap (37.4 mg, 60.0 μmol), and THF (1.0 mL). The solution was stirred for 1.5 h after which a spectrum was recorded. MeLi (35 μL, 1.5 M in Et<sub>2</sub>O, 53 μmol) was added and after stirring for 2 h, a spectrum was recorded.

**<sup>31</sup>P NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Silver Tetrafluoroborate and Trimethylaluminium with [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> Made from [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (Figure 23)**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (5.9 mg, 12 μmol), (*R*)-binap (16.4 mg, 26.4 μmol), and THF (0.5 mL). The mixture was sonicated for 5 min and a spectrum was recorded. AgBF<sub>4</sub> (58 μL, 5.8 mg, 100 mg mL<sup>-1</sup> in THF, 30 μmol) was added, the mixture was sonicated for 5 min, and after the formed solid had settled (10 min), a spectrum was recorded. AlMe<sub>3</sub> (10 μL, 5.1 M in hexane, 51 μmol) was added and after 10 min, a spectrum was recorded. – [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub>: <sup>31</sup>P NMR (101 MHz, THF): δ = 26.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>Rh-P</sub> = 147 Hz).

**No-D NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Trimethylaluminium with Silver Chloride (Figure 24)**

A spectrum of a solution of AlMe<sub>3</sub> (0.10 mL, 5.1 M in hexane, 0.51 mmol) in THF (0.4 mL) was recorded. AgCl (78.8 mg, 550 μmol) was added at rt and after the evolution of gas had ceased and the solids had settled, the supernatant was transferred to another NMR tube under Ar, followed by recording of a spectrum. AlMe<sub>2</sub>Cl (0.50 mL, 1.0 M in hexanes, 0.50 mmol) was added and a spectrum was recorded. – AlMe<sub>3</sub>: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, THF): δ = -0.97 (s). – AlMe<sub>2</sub>Cl: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, THF): δ = -0.76 (s).

**<sup>31</sup>P NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Dimethylaluminium Chloride with [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub> (Figure 25)**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (4.1 mg, 10 µmol), (*R*)-binap (6.2 mg, 10 µmol), and THF (0.8 mL). The mixture was sonicated for 5 min and a spectrum was recorded. AlMe<sub>2</sub>Cl (30 µL, 1.0 M in hexanes, 30 µmol) was added, the mixture was sonicated for 10 s, and after 1 h, a spectrum was recorded. – [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub>: <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, THF): δ = 26.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>Rh-P</sub> = 146 Hz). – [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub>: <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, THF): δ = 49.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>Rh-P</sub> = 196 Hz).

**<sup>31</sup>P NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Silver Tetrafluoroborate, Cyclohex-2-enone, and Trimethylaluminium with [Rh(binap)Cl]<sub>2</sub> Made from [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> (Figure 26)**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with [Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> (5.8 mg, 15 µmol), (*R*)-binap (19.9 mg, 32.0 µmol), and THF (0.5 mL). The mixture was stirred for 10 min and a spectrum was recorded. AgBF<sub>4</sub> (70 µL, 7.0 mg, 100 mg mL<sup>-1</sup> in THF, 36 µmol) was added, the mixture was shaken for 10 min, and after the formed solid had settled, a spectrum was recorded. Cyclohex-2-enone (14.5 µL, 14.4 mg, 150 µmol) was added, the mixture was stirred for 1.5 h, and a spectrum was recorded. AlMe<sub>3</sub> (30 µL, 5.1 M in hexane, 0.15 mmol) was added and after 1 and 16 h, spectra were recorded. A sample for GC analysis was taken according to GP1. – **27**: 99% *ee*. – [Rh(binap)(thf)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>: <sup>31</sup>P NMR (101 MHz, THF): δ = 54.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>Rh-P</sub> = 207 Hz). – [Rh(binap)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>: <sup>31</sup>P NMR (101 MHz, THF): δ = 25.9 (d, <sup>1</sup>J<sub>Rh-P</sub> = 138 Hz).

**Attempted Synthesis of a Rhodium/Cyclohex-2-enone Complex by Hydrogenation of [Rh(binap)(cod)]BF<sub>4</sub> (Scheme 33)**

A Schlenk-flask was charged with [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (16.2 mg, 40.0 µmol), (*R*)-binap (24.9 mg, 40.0 µmol), and C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (3.0 mL) and the solution was stirred for 1.5 h. The mixture was frozen, the flask was evacuated, and an atmosphere of hydrogen (1 bar) was set up with a balloon. After thawing and hydrogenation for 1 h, 0.5 mL of the solution were taken for NMR analysis. Cyclohex-2-enone (100 µL, 99.3 mg, 1.03 mmol) was

added and after 0.5 h, 0.6 mL of the solution were taken for NMR analysis. From this sample, further spectra were recorded after 18 h, then additional cyclohex-2-enone (200  $\mu$ L, 199 mg, 2.07 mmol) was added to the tube, and 2.5 h later, a final  $^{31}\text{P}$  NMR spectrum was recorded. –  $[\text{Rh}(\text{binap})(\eta^6\text{-C}_6\text{D}_6)]\text{BF}_4$ :  $^{31}\text{P}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 43.5$  (d,  $^1J_{\text{Rh-P}} = 204$  Hz).

### II.3. Procedures According to Chapter C.III

#### General Procedure 6 (GP6): 1,2-Addition of Trimethylaluminium to Cyclohex-2-enone (26) with Different Rhodium Sources and Catalyst Loadings (Table 14)

A Schlenk-tube was charged with the respective amount of  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{X}]_2$ , (*R*)-binap (1.2 eq. per Rh), and THF (0.2 M with respect to the enone) and the solution was stirred for 1 h at rt. Cyclohex-2-enone and mesitylene (50  $\mu$ L per mmol enone, GC standard) were added, after which the mixture was adjusted to the given temperature.  $\text{AlMe}_3$  (solution in hexane, 1.2 eq. per enone) were added and the reaction mixture was stirred for the given time. Samples for GC analysis were taken according to GP1.

**Conversion and yield determination, GC conditions:** Supelco SPB-1; 10 min 50  $^\circ\text{C}$  isothermal  $\rightarrow$  270  $^\circ\text{C}$ , 40  $^\circ\text{C min}^{-1}$ ; 50  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow.

**Retention times:**

1-methylcyclohex-2-en-1-ol ( <b>27</b> )	4.6 min
cyclohex-2-enone ( <b>26</b> )	5.4 min
mesitylene	7.8 min

**ee determination, GC conditions:** Cyclodextrin TA; 4 min 60  $^\circ\text{C}$  isothermal  $\rightarrow$  100  $^\circ\text{C}$ , 2  $^\circ\text{C min}^{-1}$ ; 45  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow.

**Retention times:**

( <i>S</i> )- <b>27</b>	12.8 min
( <i>R</i> )- <b>27</b>	13.2 min

**General Procedure 7 (GP7): Catalyst Optimization for the 1,2-Addition of Trimethylaluminium to 4,4-Dimethylcyclohex-2-enone (72, Table 15)**

A Schlenk-flask was charged with the respective Rhodium complex, (*R*)-binap (1.2 eq. per Rh), and THF (0.2 M with respect to **72**), and the solution was stirred for 1 h at rt. The given amount of AgBF<sub>4</sub> (100 mg mL<sup>-1</sup> in THF), 4,4-dimethylcyclohex-2-enone, and mesitylene (50 µL per mmol enone, GC standard) were added. At 60 °C, AlMe<sub>3</sub> (solution in hexane, 1.2 eq. per enone) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h. Samples for GC analysis were taken according to GP1.

**Conversion and yield determination, GC conditions:** Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal → 270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

**Retention times:**

mesitylene	7.8 min
1,4,4-trimethylcyclohex-2-en-1-ol ( <b>73</b> )	8.2 min
4,4-dimethylcyclohex-2-enone ( <b>72</b> )	10.2 min

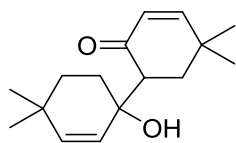
**ee determination, GC conditions:** Cyclodextrin TE; 4 min 60 °C isothermal → 100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup>; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

**Retention times:**

( <i>S</i> )- <b>73</b>	13.3 min
( <i>R</i> )- <b>73</b>	14.4 min

**General Procedure 8 (GP8): Rhodium(I)/Binap-Catalysed 1,2-Addition of Trimethylaluminium to 4,4-Dimethylcyclohex-2-enone (72) in the Presence of Various Silver Salts (Table 16)**

A 10 mL Schlenk-flask was charged with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (1.2 mg, 2.5 µmol), (*R*)-binap (3.7 mg, 6.0 µmol), and THF (5.0 mL) and the solution was stirred for 1 h at rt. The given silver salt (7.5 µmol, 100 mg mL<sup>-1</sup> in THF), 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (131 µL, 124 mg, 1.00 mmol), and mesitylene (50 µL, GC standard) were added. At 60 °C, AlMe<sub>3</sub> (0.24 mL, 5.1 M in hexane, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h. Samples for GC analysis were taken according to GP1; for conditions and retention times see GP7.

**1'-Hydroxy-4',4',5,5-tetramethyl-[1,1'-bi(cyclohexane)]-2',3-dien-2-one (128, Figure 34)**

This compound was frequently obtained as a side product (yield <5%) in the preparation of allylic alcohol **73** as a colourless oil ( $R_f = 0.27$ , cyclohexane/EtOAc 3:1). –  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , minor impurities account for additional 2H):  $\delta = 0.92$  (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.34-1.41 (m, 1H), 1.59-1.89 (m, 6H), 2.68 (dd,  $J = 13.8, 5.1$  Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 5.30 (dd,  $J = 10.0, 1.4$  Hz, 1H), 5.64 (dd,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 9.9, 1.9$  Hz, 1H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.1, 26.9, 27.6, 30.6, 30.7, 31.9, 32.7, 34.0, 39.0, 51.2, 71.7, 127.6, 128.2, 142.2, 160.31, 203.6$ . – **ESI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ : 271.1669; found: 271.1669.

**Investigation of the Dimerisation of Enones **26**, **72**, and **76** in the Absence of the Catalyst System (Scheme 43)**

In separate 5 mL Schlenk-tubes,  $\text{AlMe}_3$  (60  $\mu\text{L}$ , 5.0 M in hexane, 0.30 mmol) was added to solutions of cyclohex-2-enone (24.2  $\mu\text{L}$ , 24.0 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ), 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (32.9  $\mu\text{L}$ , 31.0 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ), or 6,6-dimethylcyclohex-2-enone (31.0 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ), respectively, in THF (1.3 mL) at rt. After 21 h, the reaction mixtures were poured into separatory funnels containing  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) and phosphate buffer solution (10 mL, pH 7). The aqueous phases were extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the organic phases were washed with water and brine. Drying of the solutions over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  was followed by careful concentration of the filtrates under reduced pressure and  $^1\text{H NMR}$  spectroscopic analyses of the crude products.

**Attempted Complexation of Rhodium with Aluminium Alcoholate **129** (Scheme 44)**

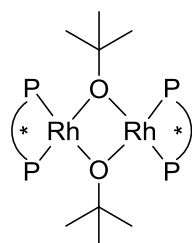
A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (2.0 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ ), binap (3.7 mg, 6.0  $\mu\text{mol}$ ), and THF (2.0 mL), and the solution was stirred for 1 h at rt. In a second tube,  $\text{AlMe}_3$  (125  $\mu\text{L}$ , 4.0 M in hexane, 0.50 mmol) was added at 0 °C to a solution of 1,4,4-trimethylcyclohex-2-en-1-ol (70.2 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1.0 mL). After 5 min, half of the resulting solution was added to the first tube and after the evolution of gas had ceased

(additional 5 min), mesitylene (25.0  $\mu\text{L}$ , GC standard) was added and a GC sample was taken according to GP1. 4,4-Dimethylcyclohex-2-enone (65.8  $\mu\text{L}$ , 62.1 mg, 500  $\mu\text{L}$ ) was added and another sample was taken after 1 h.  $\text{AlMe}_3$  (0.15 mL, 4.0 M in hexane, 0.60 mmol) was added and further GC samples were taken.

### **$^{31}\text{P}$ NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Aluminium Alcoholate 129 with $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (2.0 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (3.7 mg, 6.0  $\mu\text{mol}$ ), and THF (0.8 mL) and after sonication for 6 min, a spectrum was recorded. In a separate Schlenk-tube at 0  $^\circ\text{C}$ , a solution of 1,4,4-trimethylcyclohex-2-en-1-ol (2.8 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.8 mL) was treated with  $\text{AlMe}_3$  (4.0  $\mu\text{L}$ , 5.0 M in hexane, 20 mmol). Half of the resulting solution was added to the NMR tube and after sonication for 10 min, a spectrum was recorded.

### **$[\text{Rh}(\text{binap})\text{OtBu}]_2$ (131, Scheme 45)**



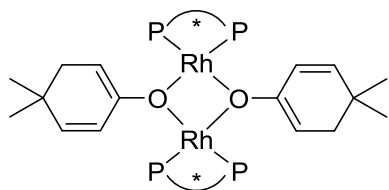
Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (2.0 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (3.7 mg, 6.0  $\mu\text{mol}$ ), and THF (0.8 mL) and after sonication for 6 min, a spectrum was recorded. Potassium *tert*-butoxide (1.1 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) was added and after sonication of the mixture for 90 s, a spectrum was recorded. –  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, THF):  $\delta = 54.6$  (d,  $^1J_{\text{Rh-P}} = 186$  Hz).

### **$^{31}\text{P}$ NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Sodium Alcoholate 132 with $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (Scheme 46)**

Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (2.0 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (3.7 mg, 6.0  $\mu\text{mol}$ ), and THF (0.5 mL) and after sonication for 5 min, a spectrum was recorded. In a separate Schlenk-tube, a solution of 1,4,4-trimethylcyclohex-2-en-1-ol (1.4 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.5 mL) was treated at 0  $^\circ\text{C}$  with sodium hydride (0.4 mg, 60% in mineral oil, 10  $\mu\text{mol}$ ) and stirred for 1 h. The resulting

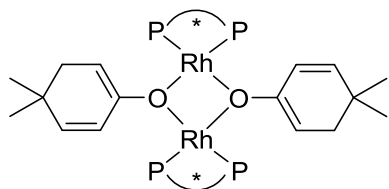
solution was added to the NMR tube and after sonication for 6 min, a spectrum was recorded.

**$^{31}\text{P}$  NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Sodium Enolate 136 with  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  (Scheme 48)**



Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (4.1 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (5.9 mg, 9.5  $\mu\text{mol}$ ), and THF (0.5 mL) and after sonication for 10 min, a spectrum was recorded. In a separate Schlenk-tube at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , a solution of 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (3.9  $\mu\text{L}$ , 3.7 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.5 mL) was treated with sodium hexamethyldisilazide (30  $\mu\text{L}$ , 1.0 M in THF, 30  $\mu\text{mol}$ ). After warming to rt, this solution was added to the NMR tube, the mixture was shaken and a spectrum was recorded. – **138**:  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, THF):  $\delta = 54.0$  (d,  $^1J_{\text{Rh-P}} = 187$  Hz).

**$^{31}\text{P}$  NMR Spectroscopic Investigation of the Interaction of Potassium Enolate 137 with  $[\text{Rh}(\text{binap})(\text{cod})]\text{BF}_4$  (Scheme 48)**



In a Schlenk-tube at rt, a suspension of potassium hydride (79 mg, 2.0 mmol) in THF (4.0 mL) was treated with 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (250  $\mu\text{L}$ , 236 mg, 1.90 mmol) and the mixture was stirred for 17 h. Under an atmosphere of Ar at rt, an NMR tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$  (2.0 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (3.7 mg, 6.0  $\mu\text{mol}$ ), and THF (0.5 mL) and after sonication for 10 min, a spectrum was recorded. 22  $\mu\text{L}$  (ca. 0.45 M, 10  $\mu\text{mol}$ ) of the enolate solution were added to the NMR tube, the mixture was shaken and a spectrum was recorded. – **138**:  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, THF):  $\delta = 54.6$  (d,  $^1J_{\text{Rh-P}} = 186$  Hz).

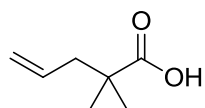


**[Rh(binap)OtBu]<sub>2</sub>-Catalysed 1,2-Addition of Trimethylaluminium to 4,4-Dimethylcyclohex-2-enone (72, Scheme 49)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.0 mg, 5.0 µmol), (*R*)-binap (3.7 mg, 6.0 µmol), and THF (2.3 mL), and the solution was stirred for 1.5 h at rt. Sodium *tert*-butoxide (229 µL, 0.021 M in THF, 4.8 µmol), 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (65.8 µL, 62.1 mg, 500 µmol), mesitylene (25 µL, GC standard), and AlMe<sub>3</sub> (0.12 mL, 5.0 M in hexane, 0.60 mmol) were added, and the mixture was stirred for 52 h. Samples for GC analysis were taken according to GP1; for conditions and retention times see GP7.

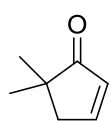
**[Rh(binap)Br]<sub>2</sub>-Catalysed 1,2-Addition of Trimethylaluminium to 4,4-Dimethylcyclohex-2-enone (72, Scheme 50)**

Performed according to GP 3 with [Rh(cod)Br]<sub>2</sub> (1.5 mg, 2.5 µmol), (*R*)-binap (3.7 mg, 6.0 µmol), and 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (65.8 µL, 62.1 mg, 500 µmol) for 69 h at rt. Samples for GC analysis were taken according to GP1; for conditions and retention times see GP7.

**5,5-Dimethylcyclopent-2-enone (149)**

At -78 °C, *n*-butyllithium (0.26 L, 0.42 mol, 1.6 M in hexane) was added to a solution of diisopropylamine (62 mL, 45 g, 0.44 mol) in THF (0.30 L). The temperature was raised to 0 °C and isobutyric acid (19 mL, 18 g, 0.20 mol) in THF (70 mL) was added dropwise over the course of 1 h (internal temperature <5 °C). The mixture was stirred for 30 min and over the course of 2 h a solution of allyl bromide (19 mL, 27 g, 0.22 mol) in THF (70 mL) was added dropwise (internal temperature <5 °C). After 16 h at rt, the reaction mixture was hydrolysed with hydrochloric acid (0.10 L, 1 M) and concentrated under reduced pressure. The aqueous phase was set to pH 1 with concentrated hydrochloric acid and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 80 mL). The organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and the solvents were removed under reduced pressure. Fractionating distillation (42 °C, 3.5·10<sup>-2</sup> mbar) of the residue yielded 21.9 g (85%) of 2,2-dimethylpent-4-enoic

acid as colourless oil. NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[224]</sup>



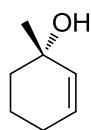
Friedel-Crafts-Acylation of 2,2-dimethylpent-4-enoic acid to 5,5-dimethylcyclopent-2-enone (**149**) was performed as described in the literature.<sup>[225]</sup>

Some of the experimental procedures of this section have been published before.<sup>[114]</sup>

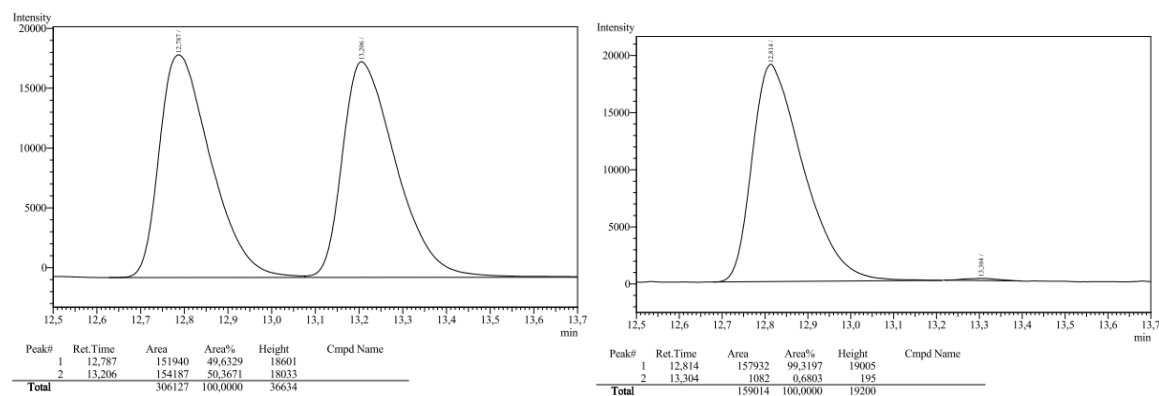
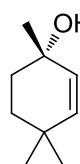
**General Procedure 9 (GP9): Rhodium(I)/Binap-Catalysed 1,2-Addition of Trimethylaluminium to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones in the Presence of Silver Tetrafluoroborate (Table 17)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (2.5 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ ), binap (7.5 mg, 12  $\mu\text{mol}$ ) and evacuated for at least 30 min. THF (2.5 mL) was added and the solution was stirred for 1 h at rt.  $\text{AgBF}_4$  (29.2  $\mu\text{L}$ , 100  $\text{mg mL}^{-1}$  in THF, 15.0  $\mu\text{mol}$ ), the respective enone (1.00 mmol), and at the given temperature,  $\text{AlMe}_3$  (0.24 mL, 5.1 M in hexane, 1.2 mmol) were added. After the given time, the mixture was poured into a stirred mixture of pentane or  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) containing 5 drops of water. After 15 min, first  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and then charcoal were added, followed by filtration, removal of the solvent under reduced pressure, and purification of the crude product by MPLC on silica gel.

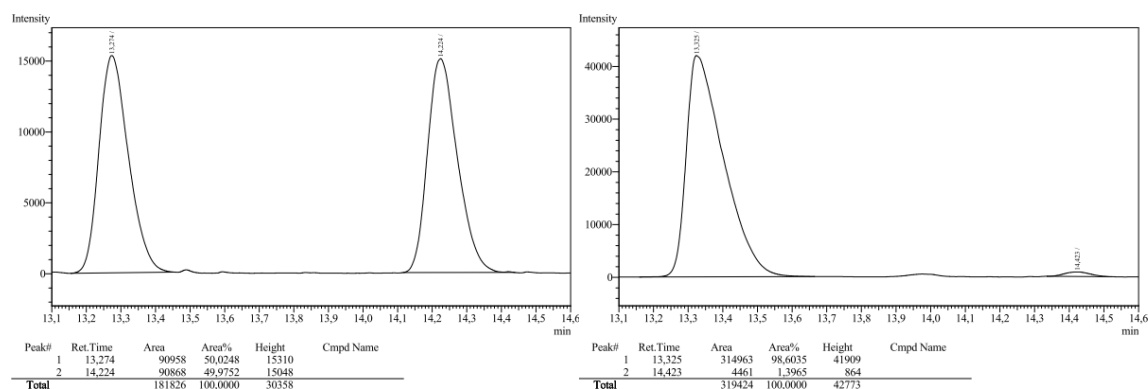
**(S)-1-Methylcyclohex-2-en-1-ol (**27**, Table 17, Entry 1)**

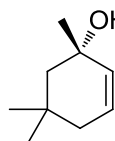


Prepared according to GP9 from cyclohex-2-enone (96.8  $\mu\text{L}$ , 96.1 mg, 1.00 mmol) for 0.5 h at rt. MPLC (pentane, 4 g  $\text{SiO}_2$ , 30  $\mu\text{m}$  particle size) yielded 99 mg (88%) of allylic alcohol **27** as colourless oil ( $R_f$  = 0.33, cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  2:1). The *ee* was determined by GC analysis (see GP6), 99% *ee*. –  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.29 (s, 3H), 1.46 (s, 1H), 1.59-1.81 (m, 4H), 1.87-2.10 (m, 2H), 5.61-5.65 (m, 1H), 5.73-5.78 (m, 1H). –  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.7, 25.2, 29.5, 38.0, 68.1, 129.2, 133.9. – The physical and spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[226]</sup>

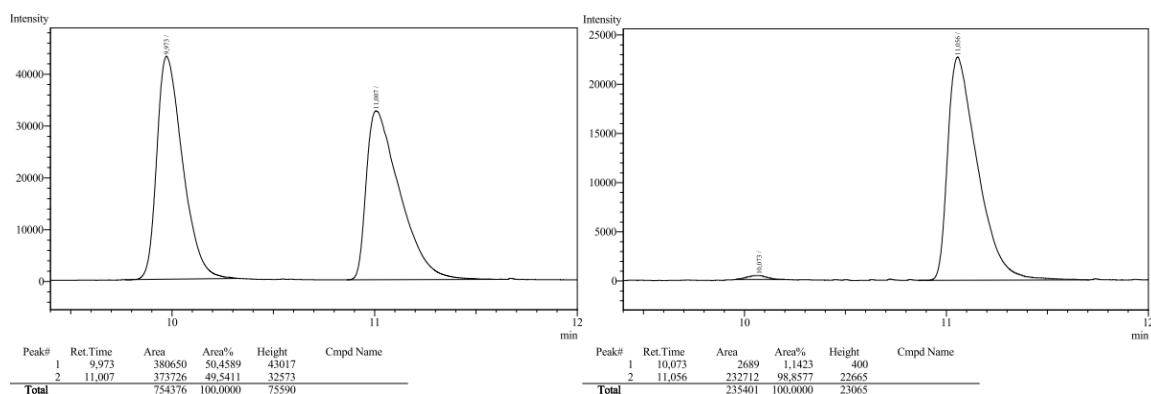
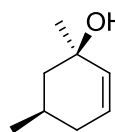
**(S)-1,4,4-Trimethylcyclohex-2-en-1-ol (73, Table 17, Entry 2)**

Prepared according to GP9 from 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (131  $\mu$ L, 124 mg, 1.00 mmol) for 2 h at 60 °C. MPLC (pentane  $\rightarrow$  pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15  $\mu$ m particle size) yielded 119 mg (85%) of allylic alcohol **73** as colourless oil ( $R_f$  = 0.33, cyclohexane/EtOAc 3:1). The *ee* was determined by GC analysis (see GP7), 97% *ee*. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.96 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 2H), 5.46 (m<sub>c</sub>, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.3, 29.3, 29.8, 32.0, 34.2, 35.2, 68.2, 131.3, 139.4. – MS data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[227]</sup>

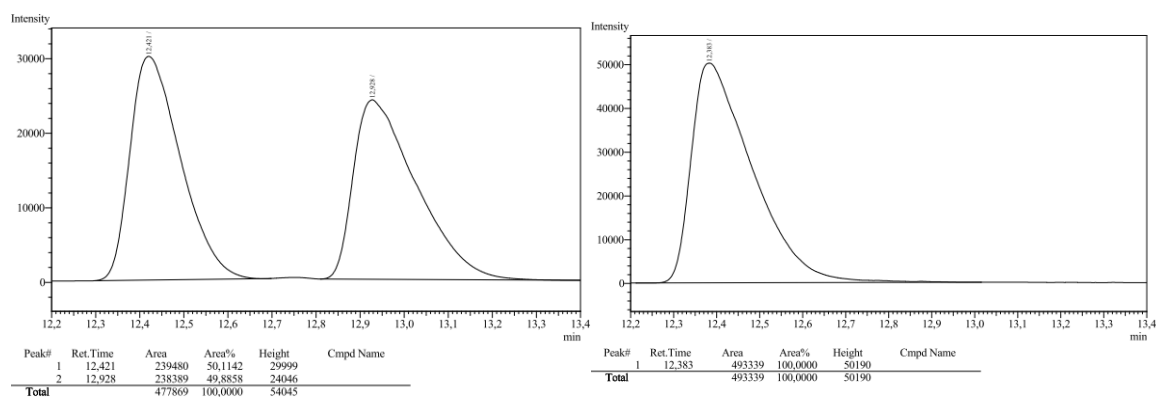


**(S)-1,5,5-Trimethylcyclohex-2-en-1-ol (75, Table 17, Entry 3)**

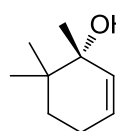
Prepared according to GP9 from 5,5-dimethylcyclohex-2-enone (134  $\mu\text{L}$ , 124 mg, 1.00 mmol) for 3 h at rt. MPLC (pentane  $\rightarrow$  pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15  $\mu\text{m}$  particle size) yielded 47 mg (34%) of allylic alcohol **75** as colourless oil ( $R_f$  = 0.44, cyclohexane/EtOAc 2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup>; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 10.1 min [(*R*)-enantiomer], 11.1 min [(*S*)-enantiomer], 98% *ee*. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.97 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.49 (s, 1H), 1.54-1.70 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 2H), 5.57-5.73 (m, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.0, 29.9, 31.2, 31.2, 39.1, 50.7, 69.0, 127.1, 132.7. – The physical and spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[228]</sup>

**(1*R*,5*R*)-1,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-ol (81, Table 17, Entry 4)**

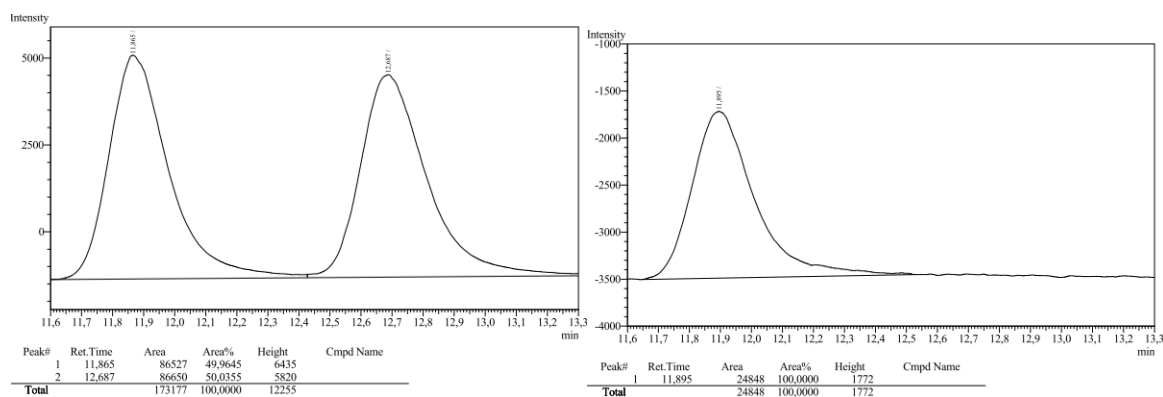
Prepared according to GP9 with (*S*)-binap from (*R*)-5-methylcyclohex-2-enone (110 mg, 1.00 mmol) for 1 h at rt. GC analysis of the crude product showed not a trace of the (1*S*,5*R*)-diastereomer. MPLC (pentane  $\rightarrow$  pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15  $\mu\text{m}$  particle size) yielded 104 mg (83%) of allylic alcohol **81** as colourless oil ( $R_f$  = 0.33, cyclohexane/EtOAc 2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup>; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), retention times: 12.4 min [(1*R*,5*R*)-enantiomer], 12.9 min [(1*S*,5*S*)-enantiomer], >99% *ee* (minor enantiomer not detected). – The physical and spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[83]</sup>

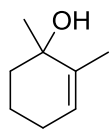


**(R)-1,6,6-Trimethylcyclohex-2-en-1-ol (77, Table 17, Entry 5)**



Prepared according to GP9 from 6,6-dimethylcyclohex-2-enone (124 mg, 1.00 mmol) for 2.5 h at 0 °C. MPLC (pentane → pentane/Et<sub>2</sub>O 100:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15 µm particle size) yielded 126 mg (90%) of allylic alcohol **77** as colourless oil, that solidified upon standing (*R*<sub>f</sub> = 0.44, cyclohexane/EtOAc 2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal → 80 °C, 0.5 °C min<sup>-1</sup>; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 10.1 min [(*R*)-enantiomer], 11.1 min [(*S*)-enantiomer], >99% *ee* (minor enantiomer not detected). – **Mp.**: 39-43 °C. – The physical and spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[83]</sup>



**1,2-Dimethylcyclohex-2-en-1-ol (140, Table 17, Entry 6)**

Prepared according to GP2 with 2-methylcyclohex-2-enone (110 mg, 1.00 mmol), MeLi (0.95 mL, 1.3 M in Et<sub>2</sub>O, 1.2 mmol), and Et<sub>2</sub>O (10 mL) for 1.5 h. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1, *R*<sub>f</sub> = 0.23) yielded 71 mg (56%) of **140** as colourless oil. – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[229]</sup>

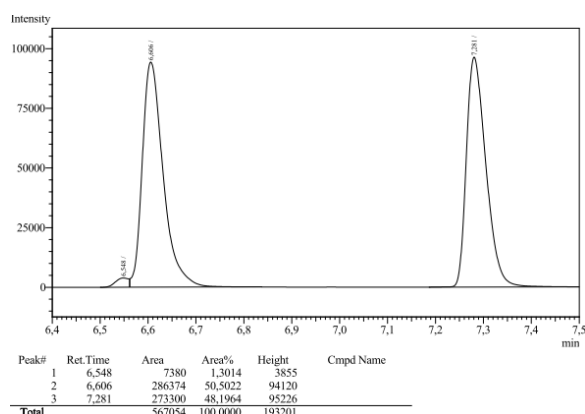
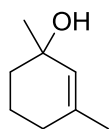
**GC analysis:**

Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal → 270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

Ketone **139**: 8.5 min

Alcohol **140**: 9.5 min

Cyclodextrin TA; 4 min 80 °C isothermal → 130 °C, 10 °C min<sup>-1</sup>; 30 cm s<sup>-1</sup> gas flow; **retention times**: 6.6 min, 7.3 min.

**1,3-Dimethylcyclohex-2-en-1-ol (142, Table 17, Entry 7)**

Prepared according to GP2 with 3-methylcyclohex-2-enone (114 μL, 110 mg, 1.00 mmol), MeLi (0.95 mL, 1.3 M in Et<sub>2</sub>O, 1.2 mmol), and Et<sub>2</sub>O (10 mL) for 1.5 h. Flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1, *R*<sub>f</sub> = 0.20) yielded 65 mg (51%) of **142** as colourless oil. – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[230]</sup>

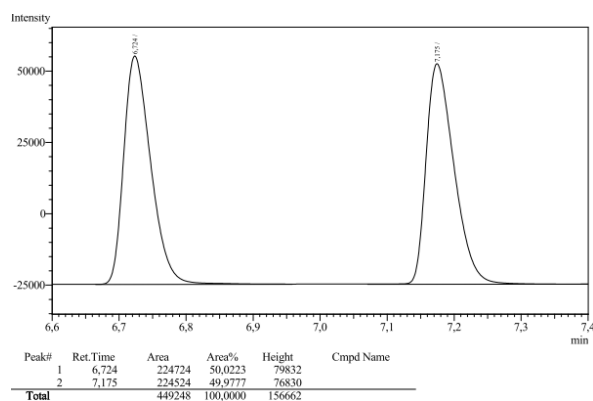
### GC analysis:

Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal → 270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

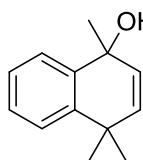
Ketone **141**: 11.1 min

Alcohol **142**: 8.6 min

Cyclodextrin TA; 4 min 80 °C isothermal → 130 °C, 10 °C min<sup>-1</sup>; 30 cm s<sup>-1</sup> gas flow;  
retention times: 6.7 min, 7.2 min.



### 1,4,4-Trimethyl-1,4-dihydronaphthalen-1-ol (**144**, Table 17, Entry 8)



Prepared according to GP2 with 4,4-dimethyl-1-oxo-1,4-dihydronaphthalene (86.1 mg, 500 μmol), MeLi (0.38 mL, 1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 0.61 mmol), and Et<sub>2</sub>O (5.0 mL) for 1 h. Yield: 75 mg (80%). – *R*<sub>f</sub> = 0.14 (cyclohexane/EtOAc 10:1). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H).

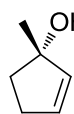
### GC analysis:

Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal → 270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

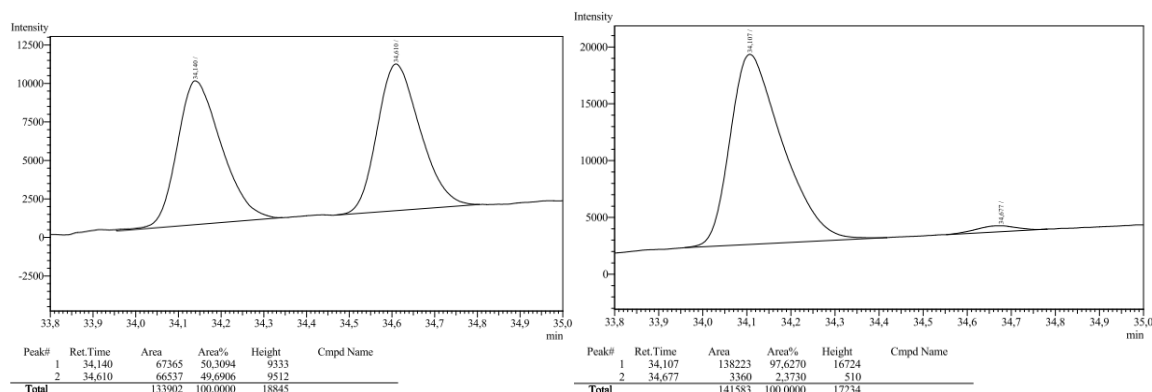
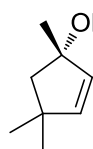
Ketone **143**: 14.0 min

Alcohol **144**: 13.6 min

A separation of the enantiomers by chiral GC was not possible on the Cyclodextrin TA column. The TE column was not available at the time of the experiment.

**(S)-1-Methylcyclopent-2-en-1-ol (146, Table 17, Entry 9)**

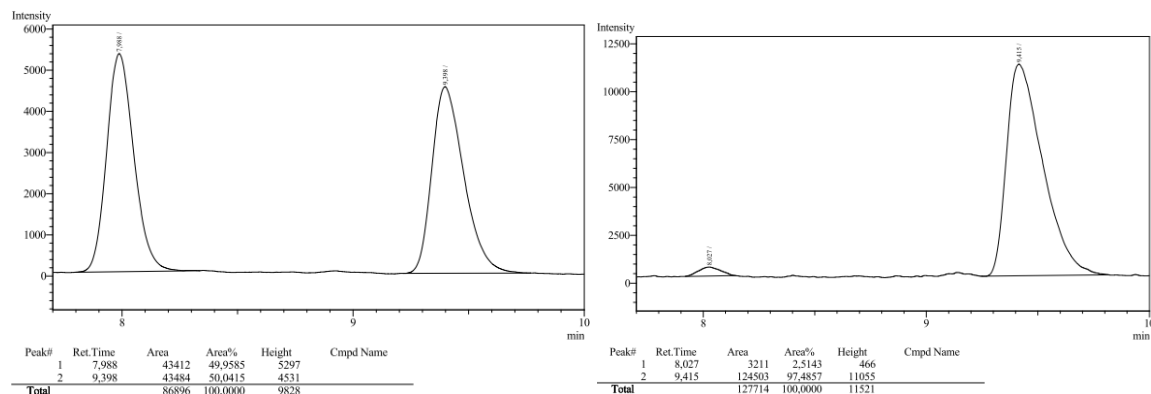
Prepared according to GP9 with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (12.3 mg, 25.0 μmol), (*R*)-binap (37.4 mg, 60.0 μmol), AgBF<sub>4</sub> (146 μL, 75.0 μmol, 100 mg mL<sup>-1</sup> in THF), and cyclopent-2-enone (83.8 μL, 82.1 mg, 1.00 mmol) for 2 h at rt. MPLC (pentane → pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15 μm particle size) yielded 36 mg (37%) of allylic alcohol **146** as colourless oil (*R*<sub>f</sub> = 0.28, cyclohexane/EtOAc 2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TE; 30 min 40 °C isothermal → 170 °C, 40 °C min<sup>-1</sup> → 3 min isothermal; 0.4 bar gas pressure), **retention times**: 34.1 min [(*S*)-enantiomer], 34.6 min [(*R*)-enantiomer], 95% *ee*. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.40 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H), 5.71 (dt, *J* = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 5.83 (dt, *J* = 5.5, 2.3 Hz, 1H). – <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.6, 31.3, 39.9, 83.6, 132.9, 138.0. – The physical and spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[231]</sup>

**(S)-1,4,4-Trimethylcyclopent-2-en-1-ol (148, Table 17, Entry 10)**

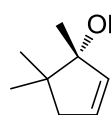
Prepared according to GP9 with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (2.5 mg, 5.0 μmol), (*R*)-binap (7.5 mg, 12 μmol), AgBF<sub>4</sub> (29 μL, 100 mg mL<sup>-1</sup> in THF, 15 μmol), and 4,4-dimethylcyclopent-2-enone (58.3 mg, 530 μmol) for 4 h at 40 °C. MPLC (pentane → pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15 μm particle size) yielded 39 mg (58%) of allylic alcohol **148** as colourless oil (*R*<sub>f</sub> = 0.29, cyclohexane/EtOAc 2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal → 100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup>; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 8.0 min [(*R*)-enantiomer], 9.4 min [(*S*)-enantiomer], 95% *ee*. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.07 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 5.4 Hz,



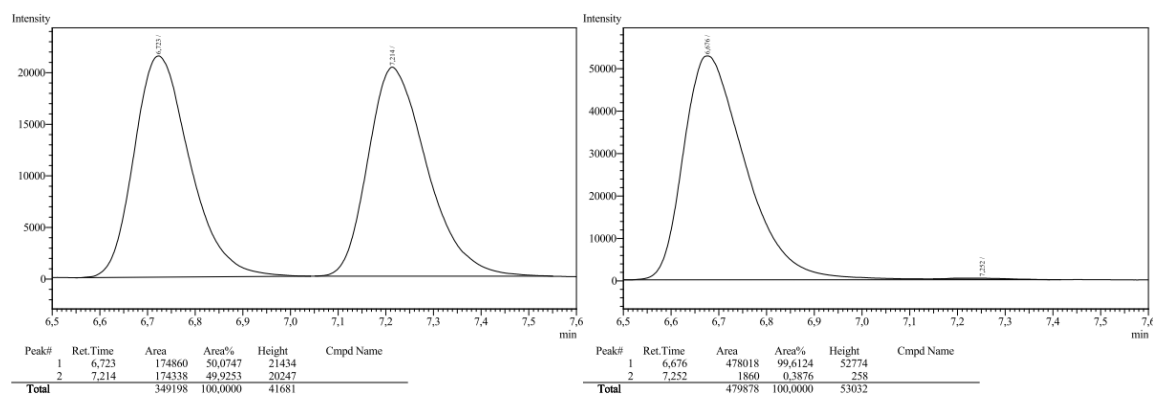
1H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.2, 29.4, 30.6, 45.0, 55.2, 83.9, 134.7, 143.7.  
 – The physical and spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[64]</sup>

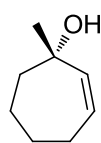


### (*R*)-1,5,5-Trimethylcyclopent-2-en-1-ol (**150**, Table 17, Entry 11)

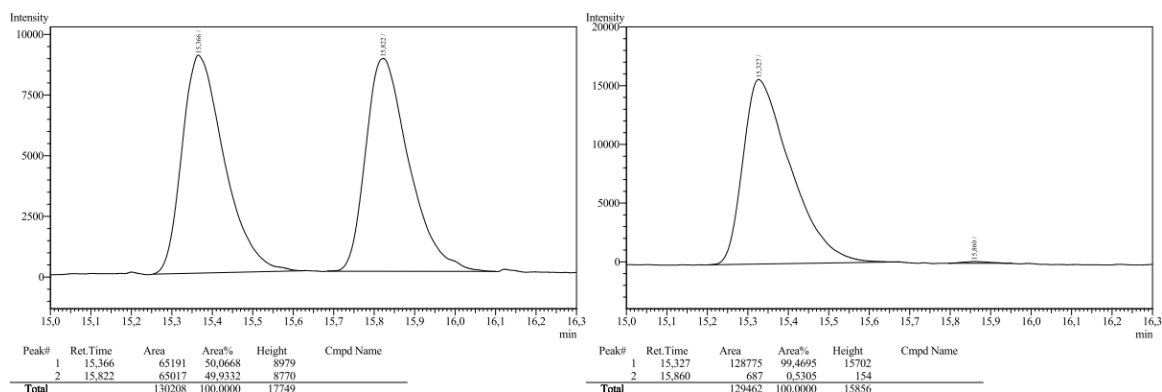
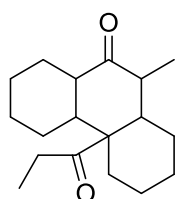


Prepared according to GP9 from 5,5-dimethylcyclopent-2-enone (110 mg, 1.00 mmol) for 2 h at rt. MPLC (pentane  $\rightarrow$  pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  20:1, 4 g  $\text{SiO}_2$ , 15  $\mu\text{m}$  particle size) yielded 57 mg (45%) of allylic alcohol **150** as colourless oil ( $R_f$  = 0.36, cyclohexane/ $\text{EtOAc}$  2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60  $^\circ\text{C}$  isothermal  $\rightarrow$  100  $^\circ\text{C}$ , 2  $^\circ\text{C min}^{-1}$ ; 45  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow), **retention times**: 6.7 min [*R*]-enantiomer], 7.2 min [*S*]-enantiomer], 99% *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to the respective transformation of cyclohex-2-enone.<sup>[64]</sup> –  $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$  = –26.3 ( $c$  = 0.93,  $\text{CHCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.98 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 1H), 2.09 (dt,  $J$  = 16.3, 2.2 Hz, 1H), 2.30 (dt,  $J$  = 16.3, 2.3 Hz, 1H), 5.66 (dt,  $J$  = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (dt,  $J$  = 5.7, 2.5 Hz, 1H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.1, 22.9, 25.4, 44.4, 46.9, 84.8, 131.8, 138.2.  
 – **EI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ : 126.1045; found 126.1043.



**(S)-1-Methylcyclohept-2-en-1-ol (152, Table 17, Entry 12)**

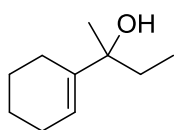
Prepared according to GP9 from cyclohept-2-enone (111  $\mu$ L, 110 mg, 1.00 mmol) for 2 h at rt. MPLC (pentane  $\rightarrow$  pentane/Et<sub>2</sub>O 20:1, 4 g SiO<sub>2</sub>, 15  $\mu$ m particle size) yielded 91 mg (72%) of allylic alcohol **152** as colourless oil ( $R_f$  = 0.37, cyclohexane/EtOAc 2:1). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  100 °C, 2 °C min<sup>-1</sup>; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 15.3 min [(*S*)-enantiomer], 15.9 min [(*R*)-enantiomer], 99% *ee*. – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.33 (s, 3H), 1.51 (s, 1H), 1.53-1.91 (m, 6H), 2.04-2.23 (m, 2H), 5.60-5.71 (m, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.6, 27.6, 27.8, 29.2, 41.1, 74.3, 129.9, 139.7. – The physical and spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[232]</sup>

**10-Methyl-4a-propionyldodecahydrophenanthren-9(1H)-one (158, Scheme 52)**

A 5 mL Schlenk-flask was charged with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (6.4 mg, 13  $\mu$ mol), (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0  $\mu$ mol), and THF (2.5 mL) and the solution was stirred for 1 h at rt. AgBF<sub>4</sub> (74.0  $\mu$ L, 38.0  $\mu$ mol, 100 mg mL<sup>-1</sup> in THF), 1-propionylcyclohexene (72.0  $\mu$ L, 69.1 mg, 500  $\mu$ mol), and AlMe<sub>3</sub> (0.15 mL, 0.60 mmol, 4.0 M in hexane) were added and stirred for 1 h. Afterwards, the mixture was heated to 60 °C and stirred for further 19 h, poured into a separatory funnel containing Et<sub>2</sub>O and phosphate buffer solution (pH 7). The aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O, after which the organic phases were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through Celite, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 5:1, deactivated SiO<sub>2</sub>) yielded 8.3 mg (12%) of **158** as colourless oil ( $R_f$  = 0.44, cyclohexane/EtOAc 5:1).

–  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.03-1.36 (m, 6H), 1.07 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.53-1.85 (m, 9H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.14 (dt,  $J$  = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.47-2.72 (m, 3H), 2.91 (tdd,  $J$  = 11.0, 3.3, 0.9 Hz, 1H). –  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.9, 11.8, 20.1, 22.1, 25.4, 25.8, 26.2, 26.7, 27.1, 29.8, 30.3, 42.0, 45.6, 46.8, 49.6, 54.8, 213.2, 215.8. – **ESI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 299.1982; found: 299.1984.

## 2-(Cyclohex-1-enyl)butan-2-ol



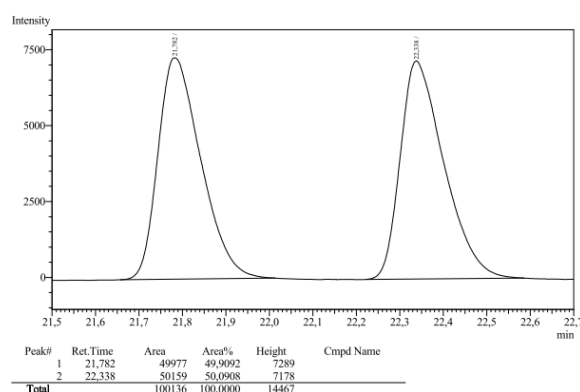
Prepared according to GP2 from 1-propionylcyclohexene (144  $\mu\text{L}$ , 138 mg, 1.00 mmol), MeLi (0.75 mL, 1.6 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.2 mmol),  $\text{Et}_2\text{O}$  (5.0 mL). Yield: 129 mg (84%). –  **$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.78 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.49-1.67 (m, 6H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 5.70 (m, 1H).

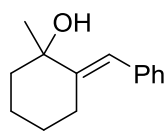
## GC analysis:

Supelco SPB-1; 10 min 50  $^\circ\text{C}$  isothermal  $\rightarrow$  270  $^\circ\text{C}$ , 40  $^\circ\text{C min}^{-1}$ ; 50  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow.

Enone **157**: 12.7 min                      Allylic alcohol: 12.6 min

Cyclodextrin TA; 4 min 60  $^\circ\text{C}$  isothermal  $\rightarrow$  100  $^\circ\text{C}$ , 2  $^\circ\text{C min}^{-1}$   $\rightarrow$  160  $^\circ\text{C}$ , 20  $^\circ\text{C min}^{-1}$   $\rightarrow$  15 min isothermal; 45  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow; **retention times**: 21.8 min, 22.3 min.



**(E)-2-Benzylidene-1-methylcyclohexan-1-ol (160, Scheme 53)**

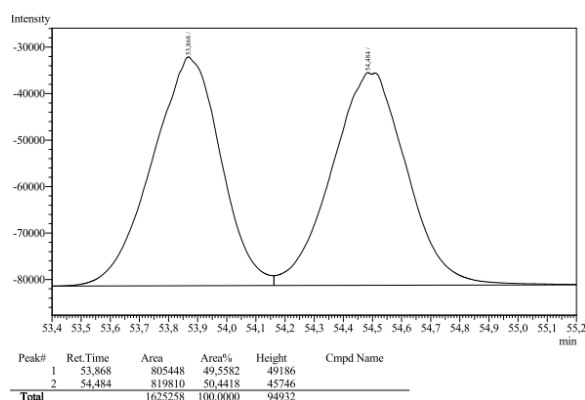
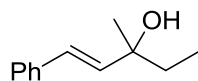
Prepared according to GP2 from (*E*)-2-benzylidenecyclohexanone (93.1 mg, 500  $\mu$ mol), MeLi (0.38 mL, 1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 0.61 mmol), and Et<sub>2</sub>O (5.0 mL). Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 10:1, *R*<sub>f</sub> = 0.12) yielded 58 mg (57%) of **160** as colourless oil. – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.37-1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.57-1.69 (m, 4H), 1.75-1.86 (m, 2H), 2.20 (ddd, *J* = 13.8, 10.1, 3.6 Hz, 1H), 2.72 (dt, *J* = 13.8, 5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.6, 26.8, 27.4, 27.7, 42.8, 73.4, 120.2, 126.2, 128.2, 129.2, 138.3, 147.5.

**GC analysis:**

Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

Enone **159**: 14.8 min                      Allylic alcohol **160**: 14.6 min

Cyclodextrin TA; 2 min 100 °C isothermal  $\rightarrow$  140 °C, 0.5 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  160 °C, 10 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  1 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow; **retention times**: 53.9 min, 54.5 min.

**3-Methyl-1-phenylpent-(E)-1-en-3-ol (162, Scheme 54)**

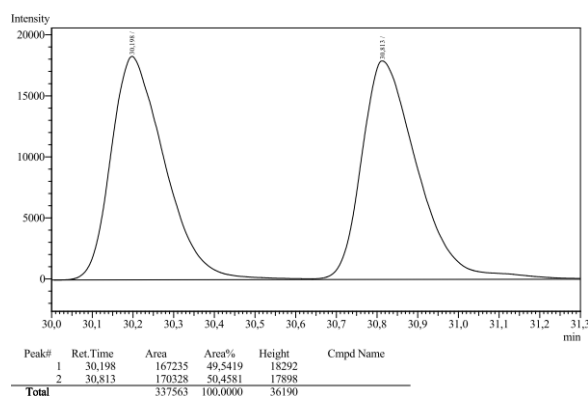
Prepared according to GP2 from (*E*)-1-phenylpent-1-en-3-one (160 mg, 1.00 mmol), MeLi (0.95 mL, 1.3 M in Et<sub>2</sub>O, 1.2 mmol), Et<sub>2</sub>O (10 mL). Yield: 167 mg (94%), *R*<sub>f</sub> = 0.19 (cyclohexane/EtOAc 5:1). – The <sup>1</sup>H NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[233]</sup>

## GC analysis:

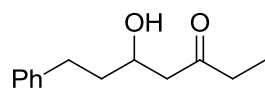
Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal → 270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

Enone **161**: 13.86 min                      Allylic alcohol **162**: 13.89 min

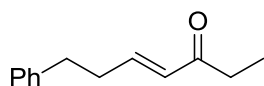
Cyclodextrin TA; 2 min 100 °C isothermal → 140 °C, 1 °C min<sup>-1</sup> → 160 °C, 10 °C min<sup>-1</sup> → 1 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow; **retention times**: 30.2 min, 30.8 min.



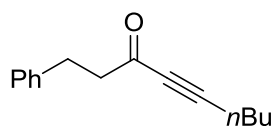
## 5-Hydroxy-7-phenylheptan-3-one (**165**, Scheme 55)



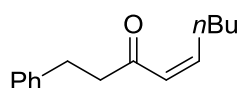
At -78 °C, *n*-butyllithium (39 mL, 1.6 M in hexane, 63 mmol) was added to a solution of diisopropylamine (10 mL, 7.3 g, 72 mmol) in Et<sub>2</sub>O (150 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then re-cooled to -78 °C. A solution of butanone (5.4 mL, 4.3 g, 60 mmol) in Et<sub>2</sub>O (20 mL) was added over a period of 15 min. After 1 h at -78 °C, a solution of hydrocinnamaldehyd (8.7 mL, 8.9 g, 66 mmol) in Et<sub>2</sub>O (20 mL) was added over a period of 15 min, the mixture was stirred for 1.5 h, warmed to room temperature, and poured into a phosphate buffer solution (200 mL, pH 7). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 100 mL), the organic phases were washed with brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 5:1, *R<sub>f</sub>* = 0.39) yielded 3.86 g (31%) of **165** as colourless liquid. – The <sup>1</sup>H NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[234]</sup>

**(E)-7-Phenylhept-4-en-3-one (166, Scheme 55)**

At 0 °C, methanesulfonyl chloride (827  $\mu$ L, 1.22 g, 10.6 mmol) was added dropwise to a solution of 5-hydroxy-7-phenylheptan-3-one (1.86 g, 9.67 mmol) in pyridine (10 mL) and stirred for 1.75 h. Afterwards, triethylamine (2.7 mL, 3.7 g, 19 mmol) was added, the mixture was stirred for 10 min at 0 °C and for 5 h at rt.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL, sat. aq.) was added, the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), the organic phases were washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  6:1,  $R_f$  = 0.29) yielded 724 mg (40%) of **166** as colourless oil. – The  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[235]</sup>

**1-Phenylnon-4-yn-3-one (170, Scheme 58)\*\*\*\***

1-Phenylnon-4-yn-3-ol (2.16 g, 10.0 mmol), TEMPO (15.6 mg, 100  $\mu$ mol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 mL), KBr (119 mg, 1.00 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (22 mL, 5% aq.), and  $\text{NaOCl}$  (18.7 mL,  $\geq 1.12$  g, 6-14% aq.,  $\geq 15.0$  mmol) were stirred at room temperature for 4 h, after which further  $\text{NaOCl}$  solution (10 mL) was added and stirred for 17 h. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure to yield 2.16 g (quant.) of **170** as yellow oil, which was pure by means of NMR. – The physical and spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[236]</sup> **GC-FID:** Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  270 °C, 40 °C  $\text{min}^{-1}$ ; 50  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow, **retention time:** 15.0 min.

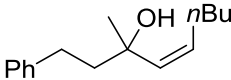
**(Z)-1-Phenylnon-4-en-3-one (171, Scheme 58)**

Lindlar catalyst (160 mg, 5% Pd) was added to a solution of 1-Phenylnon-4-yn-3-one (535 mg, 1.86 mmol) in  $\text{EtOAc}$  (10 mL). The mixture was placed under hydrogen (1 bar) and stirred under TLC monitoring (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  15:1) for 1.5 h, after which it was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  15:1,  $R_f$  = 0.40) yielded 100 mg

\*\*\*\* Prepared in analogy to <sup>[147]</sup>.

(23%) of **171** as slightly yellow oil. –  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):<sup>†††</sup>  $\delta$  = 0.90 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.28-1.46 (m, 4H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 2H), 6.03-6.15 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0, 22.6, 29.4, 30.0, 31.5, 45.9, 126.2, 126.6, 128.5 (2C), 128.6 (2C), 141.4, 149.2, 200.7. – **GC-FID**: Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow, **retention time**: 14.8 min. – (*E*)-**171**: **retention time**: 15.0 min.

### (*Z*)-3-Methyl-1-phenylnon-4-en-3-ol

 Prepared according to GP2 from (*Z*)-1-phenylnon-4-en-3-one (43.3 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ), MeLi (0.15 mL, 1.6 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.24 mmol), and  $\text{Et}_2\text{O}$  (3.0 mL). Yield: 20 mg (43%). –  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.32-1.38 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.45 (s, 1H), 1.86-1.92 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.66-2.67 (m, 2H), 5.36-5.47 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H). – **GC-FID**: Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow, **retention time**: 14.9 min.

### Rhodium-Catalysed Reaction of Inone **170** with Trimethylaluminium (Scheme 59)

Performed according to GP3 with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (3.7 mg, 7.5  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (11.2 mg, 18.0  $\mu\text{mol}$ ), 1-Phenylnon-4-yn-3-one (64.3 mg, 300  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AlMe}_3$  (70  $\mu\text{L}$ , 5.1 M in hexane, 0.36 mmol), and THF (1.5 mL).

#### GC analysis:

Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

Inone **170**: 15.0 min

<sup>†††</sup> For a spectrum in  $\text{CCl}_4$  at 60 MHz, see [237].

### Rhodium-Catalysed Reactions of $\alpha$ -Methylenecycloalkanones **173** with Trimethylaluminium (Table 19)

Performed according to GP3.

#### GC analysis:

Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

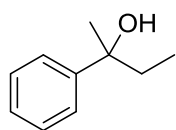
2-methylenecyclopentanone ( <b>173a</b> )	3.7 min
2,5-dimethylenecyclopentanone	6.8 min
2-methylenecycloheptanone ( <b>173b</b> )	11.4 min

#### GC/MS analysis:

Agilent HP-5MS; 5 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  220 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  6.75 min isothermal; 15 mL min<sup>-1</sup> gas flow.

2-methylenecyclopentanone ( <b>173a</b> )	3.7 min ( $M^+ = 96$ )
2,5-dimethylenecyclopentanone	6.8 min ( $M^+ = 108$ )
2-methylenecycloheptanone ( <b>173b</b> )	11.4 min ( $M^+ = 124$ )

### 2-Phenylbutan-2-ol (**176**, Scheme 60)



Prepared according to GP2 with propiophenone (134 mg, 1.00 mmol), MeLi (0.95 mL, 1.3 M in Et<sub>2</sub>O, 1.2 mmol), and Et<sub>2</sub>O (10 mL). Yield: 108 mg (72%). – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[238]</sup>

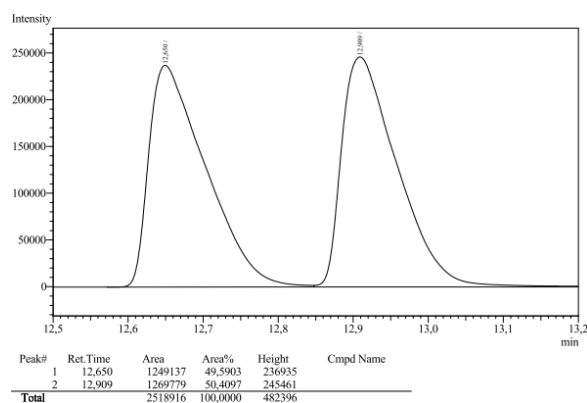
#### GC analysis:

Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  270 °C, 40 °C min<sup>-1</sup>; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

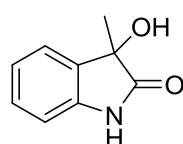
Ketone **175**: 12.4 min                      Alcohol **176**: 12.5 min

Cyclodextrin TA; 4 min 80 °C isothermal  $\rightarrow$  130 °C, 5 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  170 °C, 20 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  5 min isothermal; 35 cm s<sup>-1</sup> gas flow; **retention times**: 12.7 min, 12.9 min.

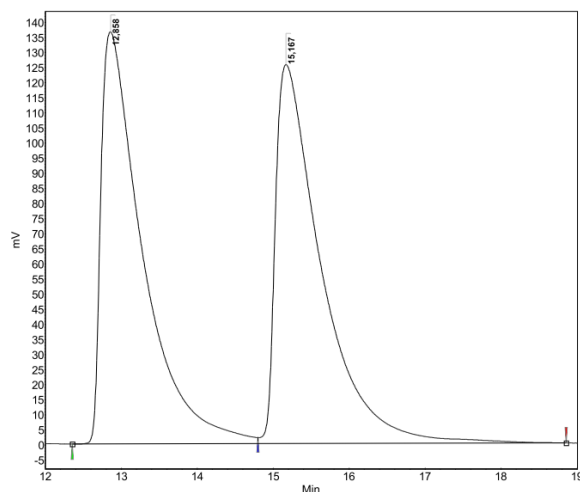




### 3-Hydroxy-3-methylindolin-2-one (178a, Table 20, Entry 1)

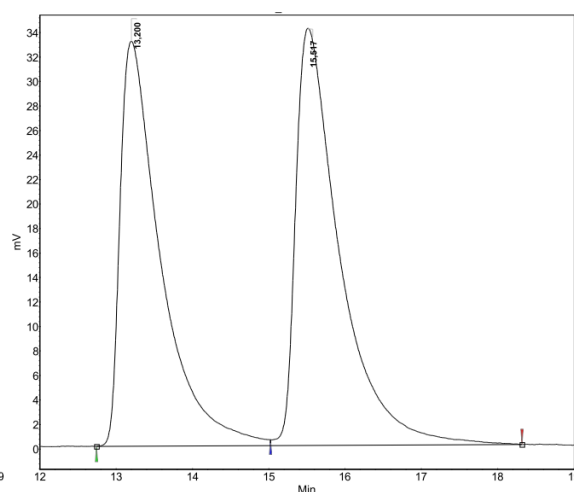


Prepared according to GP3 with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (6.2 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (18.7 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ ), isatin (73.6 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AlMe}_3$  (0.20 mL, 5.0 M in hexane, 1.0 mmol), and THF (2.5 mL). Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:2,  $R_f = 0.20$ ) yielded 16 mg (20%) of **178a** as colourless solid. The *ee* was determined by HPLC analysis (IB column, hexane/2-propanol 90:10, 1.0 mL min<sup>-1</sup>), **retention times**: 13.2 min, 15.5 min, 6% *ee*. – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[239]</sup>



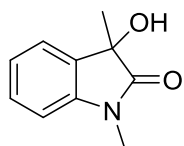
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.858	49.68	136.4	86.3	49.677
2	UNKNOWN	15.167	50.32	125.5	87.4	50.323
Total			100.00	261.9	173.7	100.000

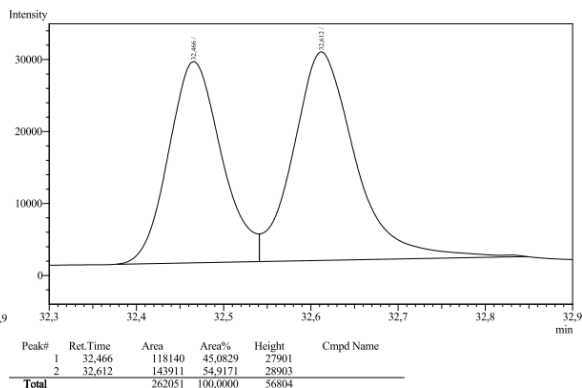
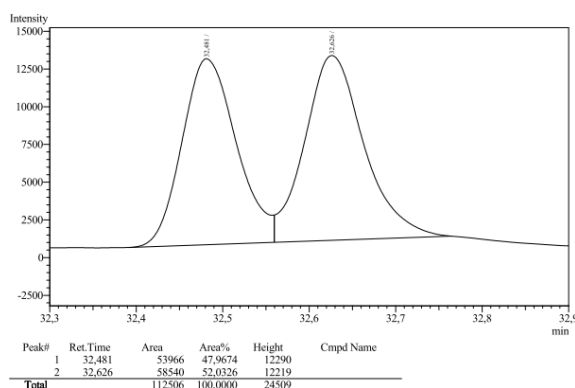


Peak results :

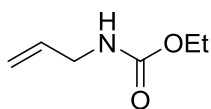
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13.200	47.15	33.1	20.3	47.146
2	UNKNOWN	15.517	52.85	34.0	22.7	52.854
Total			100.00	67.1	43.0	100.000

**3-Hydroxy-1,3-dimethylindolin-2-one (178b, Table 20, Entry 3)**

Prepared according to GP9 with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (3.7 mg, 7.5  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (11.2 mg, 18.0  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AgBF}_4$  (44  $\mu\text{L}$ , 4.4 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 100 mg  $\text{mL}^{-1}$ ), *N*-methylisatin (48.3 mg, 300  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AlMe}_3$  (0.18 mL, 5.1 M in hexane, 0.92 mmol), and THF (1.5 mL). Two flash chromatographies (1<sup>st</sup>: cyclohexane/EtOAc 1:2, 2<sup>nd</sup>:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1) yielded 5 mg (9%) of **178b** as colourless solid ( $R_f = 0.31$ , cyclohexane/EtOAc 1:2). The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  100 °C, 2 °C  $\text{min}^{-1} \rightarrow$  160 °C, 20 °C  $\text{min}^{-1} \rightarrow$  15 min isothermal; 45  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow), **retention times**: 32.5 min, 32.6 min, <10% *ee*. – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[154]</sup>

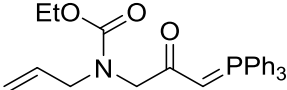
**Preparation of Ethyl 3-oxo-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (188, Scheme 61b)**

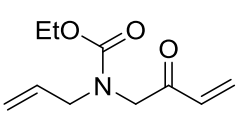
The following synthesis was performed in analogy to a literature procedure.<sup>[158]</sup>



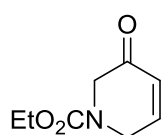
At 0 °C, ethyl chloroformate (9.50 mL, 10.9 g, 100 mmol) was added dropwise to a solution of allylamine (7.50 mL, 5.71 g, 100 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) and water (10 mL). During the second half of the addition, a solution of sodium hydroxide (4.00 g, 100 mmol) in water (6.0 mL) was added simultaneously. After 1 h at 0 °C, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL). Drying of the organic phases over  $\text{K}_2\text{CO}_3$  and evaporation of the solvent yielded 12.9 g (quant.) of ethyl allylcarbamate (**188**) as

colourless liquid. – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[240]</sup>


 Over the course of 1 h, *n*BuLi (6.3 mL, 1.6 M in hexane, 10 mmol) was added at rt to a solution of **188** (1.29 g, 10.0 mmol) in THF (40 mL). After 10 min, 1-chloro-3-(triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanylidene)-propan-2-one<sup>[158]</sup> (3.2 g, 9.1 mmol) was added and the mixture was stirred for 5 h. Addition of water (100 mL), extraction of the aqueous phase with EtOAc (3 x 50 mL), washing of the organic phases with water (100 mL) and brine (100 mL), drying over MgSO<sub>4</sub>, evaporation of the solvent, and flash chromatography (EtOAc → EtOAc/EtOH 9:1) yielded 3.93 g (88%) of compound **190** as yellow oil (*R*<sub>f</sub> = 0.31, EtOAc/EtOH 9:1). – **<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (rotamers) = 1.23 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>H-P</sub> = 24.4 Hz, 1H, HC=P), 3.86 and 3.98 (2 s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.99 and 4.06 (2 d, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>N), 4.16 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.08-5.18 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=CH), 5.77-5.87 (m, 1H, H<sub>2</sub>C=CH), 7.41-7.48 (m, 6H, Ar-H), 7.50-7.57 (m, 3H, Ar-H), 7.61-7.68 (m, 6H, Ar-H). – **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (rotamers) = 14.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.1 and 49.5 (2 d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 110.9 Hz, HC=P), 50.2 and 50.9 (2 s, CHCH<sub>2</sub>N), 54.2 and 54.3 (2 d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 14.2 Hz, NCH<sub>2</sub>CO), 61.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.3 and 117.0 (H<sub>2</sub>C=CH), 126.9 and 127.0 (2 d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 91.0 Hz, *i*-C-Ar), 128.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 12.5 Hz, *o*-C-Ar), 132.2 (*p*-C-Ar), 133.2 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 10.0 Hz, *m*-C-Ar), 133.8 and 134.0 (2 s, H<sub>2</sub>C=CH), 156.7 and 156.8 (2 s, NCO), 188.6 and 188.9 (2 s, H<sub>2</sub>CCOCH). – **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 3057, 2890, 2928, 2223, 1692, 1540, 1477, 1461, 1435, 1414, 1311, 1104, 917, 875, 720, 690, 507. – **ESI** (HR-MS) calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>PNa: 468.1699; found: 468.1702.

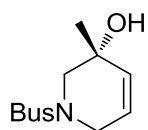

 An aqueous solution of formaldehyde (63.5 mL, 69.2 g, 37%, 853 mmol) was added to a solution of **190** (3.80 g, 8.53 mmol) in Et<sub>2</sub>O (1.30 L). After 3 h at rt, the solution was concentrated to 60 mL, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL). Washing of the organic phases with brine (200 mL), drying over MgSO<sub>4</sub>, evaporation of the solvent, and flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1, *R*<sub>f</sub> = 0.20) yielded 833 mg (50%) of compound **191** as colourless oil. – **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (rotamers) = 1.19 and 1.27 (2 t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.92 and 3.98 (2 d,  $^3J$  = 6.1 Hz, 2H, HCCH<sub>2</sub>N), 4.10-4.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.16 und 4.25 (2 s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 5.10-5.17 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>), 5.71-5.82 (m, 1H, H<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>), 5.86 (dd,  $^3J$  = 10.5,  $^2J$  = 1.2 Hz, 1H, OCCH=CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.29 und 6.32 (2 d,  $^3J$  = 17.6 Hz, 1H, OCCH=CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.41 (dd,  $^3J$  = 17.7, 10.5 Hz, 1H, OCCH=CH<sub>2</sub>). – **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (rotamers) = 14.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.4 and 50.9 (CHCH<sub>2</sub>N), 53.5 and 53.7 (NCH<sub>2</sub>CO), 61.9 and 62.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 117.4 and 118.0 (H<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>), 129.2 and 129.3 (OCCH=CH<sub>2</sub>), 133.5 and 133.6 (H<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>), 133.9 (OCCH=CH<sub>2</sub>), 156.3 and 156.7 (NCO), 195.2 and 195.4 (H<sub>2</sub>CCOCH). – **IR**:  $\tilde{\nu}$  = 2982, 2930, 1694, 1617, 1462, 1412, 1301, 1240, 1203, 1171, 1139, 1108, 1028, 990, 951, 886, 771. – **ESI** (HR-MS) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na: 220.0944; found: 220.0944.



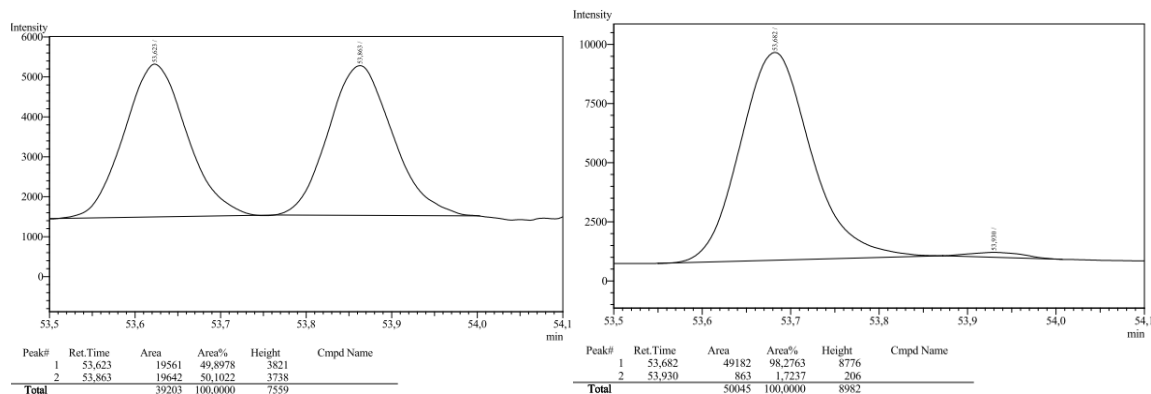
A solution of compound **191** (139 mg, 707  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 mL) was degassed twice and treated with Grubbs II catalyst (30.0 mg, 35.3  $\mu$ mol) at 40 °C. After 16 h, evaporation of the solvent and flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1,  $R_f$  = 0.19) yielded 88.5 mg (74%) of compound **181** as brown oil. – **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.17 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.17 (dt,  $J$  = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H). – **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.7, 43.1, 51.6, 62.2, 127.7, 146.9, 155.2, 192.9. – **ESI** (HR-MS) calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Na: 192.0631; found: 192.0634.

**(*R*)-1-(*tert*-Butylsulfonyl)-3-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol (196, Table 21, Entry 2)**



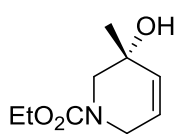
Prepared according to GP9 with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (1.0 mg, 2.0  $\mu$ mol), (*R*)-binap (3.0 mg, 4.9  $\mu$ mol), AgBF<sub>4</sub> (12  $\mu$ L, 1.2 mg, 100 mg mL<sup>-1</sup> in THF, 6.1  $\mu$ mol), 1-(*tert*-butylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one (44.1 mg, 203  $\mu$ mol), AlMe<sub>3</sub> (0.12 mL, 5.1 M in hexane, 0.61 mmol), and THF (1.0 mL) at 40 °C for 24 h. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1,  $R_f$  = 0.22) yielded 20.0 mg (42%) of **196** as colourless solid. The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal  $\rightarrow$  100 °C, 1 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  160 °C, 20 °C min<sup>-1</sup>  $\rightarrow$  20 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 53.7 min [(*R*)-enantiomer], 53.9 min

[(*S*)-enantiomer], 97% *ee*. The absolute configuration was assigned by X-ray analysis. – **Mp.** 88-93 °C. –  $[\alpha]_D^{20} = -21.0$  ( $c = 0.47$ , EtOAc). –  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.29$  (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.35 (br s, 1H), 3.23 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.75 (ddd,  $J = 10.2, 3.8, 2.1$  Hz, 1H), 5.78-5.81 (m, 1H). –  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.9, 25.7, 46.2, 56.7, 62.0, 66.7, 125.2, 133.1$ . – **IR:**  $\tilde{\nu} = 3508, 2976, 2930, 1450, 1364, 1298, 1239, 1198, 1162, 1112, 1053, 981, 937, 908, 851, 809, 768, 712, 686, 630, 556, 508, 410\text{ cm}^{-1}$ . – **EI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : 233.1086; found: 233.1087.

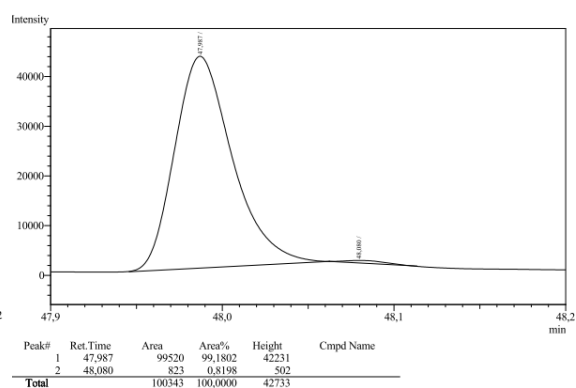
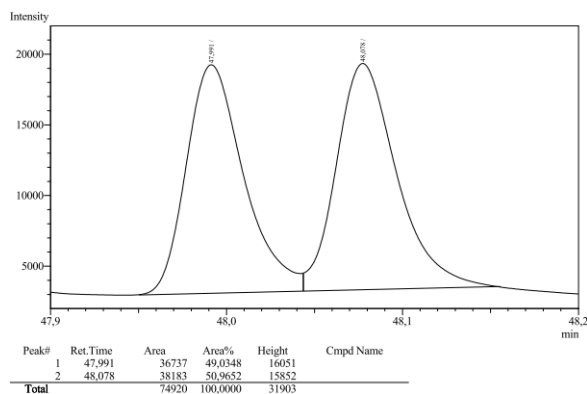


### (*R*)-3-Methyl-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol (**197**, Table 21, Entry 3)

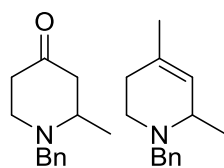
Prepared according to GP9 with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (0.74 mg, 1.5  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (2.2 mg, 3.6  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AgBF}_4$  (8.8  $\mu\text{L}$ , 0.88 mg, 100  $\text{mg mL}^{-1}$  in THF, 4.5  $\mu\text{mol}$ ), 1-tosyl-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one (75.4 mg, 300  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AlMe}_3$  (0.13 mL, 5.1 M in hexane, 0.66 mmol), and THF (1.5 mL) at 40 °C for 5 h. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1,  $R_f = 0.22$ ) yielded 32.1 mg (40%) of **197** as colourless oil. The absolute configuration was assigned in analogy to the respective transformation of **196**. –  $[\alpha]_D^{20} = -12.8$  ( $c = 0.91$ , EtOAc). –  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.28$  (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.63 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.21 (dt,  $J = 16.6, 2.1$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.69 (ddd,  $J = 10.0, 4.0, 2.3$  Hz, 1H), 5.74-5.76 (m, 1H), 7.34 ( $m_c$ , 2H), 7.68 ( $m_c$ , 2H). –  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7, 25.3, 45.1, 55.5, 67.1, 123.8, 127.9, 130.0, 133.0, 133.1, 144.1$ . – **IR:**  $\tilde{\nu} = 3388, 3037, 2973, 2927, 1492, 1344, 1161, 1091, 1045, 995, 940, 908, 864, 679, 567, 547$ . – **ESI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 290.0821; found: 290.0820.

**(R)-Ethyl 5-Hydroxy-5-methyl-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (198, Table 21, Entry 4)**

Prepared according to GP9 with [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (3.7 mg, 7.5 μmol), (*R*)-binap (11.2 mg, 18.0 μmol), AgBF<sub>4</sub> (44 μL, 4.4 mg, 100 mg mL<sup>-1</sup> in THF, 23 μmol), ethyl 3-oxo-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (50.8 mg, 300 μmol), AlMe<sub>3</sub> (0.18 mL, 5.1 M in hexane, 0.92 mmol), and THF (1.5 mL) at 40 °C for 4.5 h. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:2, *R*<sub>f</sub> = 0.27) yielded 9 mg (16%) of **198** as colourless oil. The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TA; 4 min 60 °C isothermal → 100 °C, 1 °C min<sup>-1</sup> → 160 °C, 20 °C min<sup>-1</sup> → 20 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 48.0 min [(*R*)-enantiomer], 48.1 min [(*S*)-enantiomer]; 98% *ee*. The absolute configuration was assigned in analogy to the respective transformation of **196**. – [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –24.4 (*c* = 1.64, EtOAc). – <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 3.23 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 4.07-4.21 (m, 3H), 5.70-5.81 (m, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.8, 25.7, 43.3, 53.1, 61.7, 67.4, 125.7, 132.8, 156.3. – IR:  $\tilde{\nu}$  = 3411, 2976, 2929, 1924, 1679, 1597, 1432, 1376, 1347, 1279, 1255, 1149, 1120, 1095, 1024, 991, 939, 883, 825, 769, 720, 642, 571, 501. – ESI (HR-MS) calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na: 208.0944; found: 208.0944.



### Rhodium-Catalysed Reactions of 1-Benzyl-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-one (**183**) with Trimethylaluminium (Scheme 63b)



A 5 mL Schlenk-tube was charged with 1-benzyl-2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-one (**183**) (120 mg, 641  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (7.9 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ), (*R*)-binap (24.0 mg, 38.5  $\mu\text{mol}$ ), and THF (3.0 mL), and the solution was stirred for 1 h at rt.  $\text{AgBF}_4$  (94  $\mu\text{L}$ , 9.4 mg, 100  $\text{mg mL}^{-1}$  in THF, 48  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{AlMe}_3$  (0.30 mL, 5.1 M in hexane, 1.5 mmol) were added. After 18 h, the mixture was poured into a stirred mixture of EtOAc (25 mL) containing 5 drops of water. After 15 min, first  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and then charcoal were added, followed by filtration and removal of the solvent under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 5:1 + 1% triethylamine) yielded 6 mg (5%) of piperidinone **201** ( $R_f = 0.15$ ) and 38 mg (29%) of tetrahydropyridine **202** ( $R_f = 0.38$ ) as colourless oils.

**201:**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.18$  (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 2.25-2.40 (m, 3H), 2.50-2.59 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 3.45 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.6, 41.1, 48.8, 49.0, 56.3, 57.2, 127.3, 128.5$  (2C), 128.8 (2C), 139.2, 209.8. – **ESI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 204.1383; found: 204.1387.

**202:**<sup>\*\*\*\*</sup>  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.18$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.82 (dt,  $J = 11.6, 5.0$  Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.32 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H). –  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4, 23.2, 30.3, 47.1, 54.9, 58.5, 126.1, 126.9, 128.3$  (2C), 129.1 (2C), 132.2, 139.7. – **ESI** (HR-MS) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 202.1590; found: 202.1591.

### Rhodium-Catalysed Reactions of Boc-Protected Dihydropyridin-4-one (**184**) with Trimethylaluminium (Table 22)

Performed in analogy to GP9 with the respective ligand, catalyst loading and  $\text{AlMe}_3$  amount.

<sup>\*\*\*\*</sup> For NMR data of a similar molecule with a different substituent at nitrogen, see compound **10e** in <sup>[241]</sup>.

**Rhodium-Catalysed 1,4-Addition of Trimethylaluminium in the Presence of Silver Tetrafluoroborate (Scheme 65)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (1.2 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) and 1,4-dioxane (2.5 mL). To the resulting solution was added  $\text{AgBF}_4$  (0.12 mL, 1.2 mg, 10  $\text{mg mL}^{-1}$  in THF, 6.0  $\mu\text{mol}$ ), cyclohex-2-enone (48.4  $\mu\text{L}$ , 48.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ), the GC standard, and  $\text{AlMe}_3$  (0.15 mL, 4.0 M in hexane, 0.60 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at rt. Samples for GC analysis were taken according to GP1.

**GC/MS analysis:**

Agilent HP-5MS; 5 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  220 °C, 40 °C  $\text{min}^{-1}$   $\rightarrow$  6.75 min isothermal; 15  $\text{mL min}^{-1}$  gas flow.

cyclohex-2-enone ( <b>26</b> )	4.6 min
3-methylcyclohexanone ( <b>25</b> )	4.8 min
compound <b>206</b>	8.2 min ( $\text{M}^+ = 208$ )
compound <b>207</b>	10.6 min ( $\text{M}^+ = 304$ )

**Rhodium-Catalysed Reduction of Enones with Triethylaluminium (Schemes 66-68)**

Performed in analogy to GP9.

**Conversion and yield determination, GC conditions:** Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal  $\rightarrow$  270 °C, 40 °C  $\text{min}^{-1}$ ; 50  $\text{cm s}^{-1}$  gas flow.

**Retention times:**

cyclohexanone ( <b>34</b> )	4.2 min
cyclohex-2-enone ( <b>26</b> )	5.3 min
mesitylene	7.8 min
3-methylcyclohexanone ( <b>25</b> )	6.0 min
3-methylcyclohex-2-enone ( <b>141</b> )	10.9 min



4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-ol ( <b>209</b> ) <sup>§§§§</sup>	8.4 min
4,4-dimethylcyclohexanone ( <b>208</b> ) <sup>*****</sup>	9.3 min
4,4-dimethylcyclohex-2-enone ( <b>72</b> )	10.1 min

**ee determination, GC conditions:** Cyclodextrin TE; 4 min 80 °C isothermal → 10 °C min<sup>-1</sup> to 130 °C; 30 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

**Retention times:**

3-methylcyclohexanone ( <b>25</b> )	7.3 min and 7.6 min
-------------------------------------	---------------------

**ee determination, GC conditions:** Cyclodextrin TA; 4 min 80 °C isothermal → 10 °C min<sup>-1</sup> to 130 °C; 30 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

**Retention times:**

4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-ol ( <b>209</b> )	7.3 min and 7.5 min
-----------------------------------------------	---------------------

**Rhodium-Catalysed Reactions of Cyclohex-2-enone (26) with Diethylzinc (Table 23)**

Performed in analogy to GP9 in THF or toluene in the presence of silver tetrafluoroborate. Performed in analogy to GP3 in the absence of silver salt. ZnEt<sub>2</sub> (1.0 M in hexanes) was used for the reactions in THF; ZnEt<sub>2</sub> (1.5 M in toluene) was used for the reaction in toluene.

**Rhodium-Catalysed Reaction of Cyclohex-2-enone (26) with Intramolecularly Nitrogen-Stabilized Diorganoaluminium Alkoxides 211 (Table 24)**

Performed in analogy to GP3 with [Me<sub>2</sub>Al(μ-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)]<sub>2</sub> or [(CH<sub>2</sub>CH)<sub>2</sub>Al(μ-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)]<sub>2</sub> in THF or toluene.

---

<sup>§§§§</sup> Authentic sample prepared from **72** by reduction with NaBH<sub>4</sub> and CeCl<sub>3</sub> in MeOH.

<sup>\*\*\*\*\*</sup> Authentic sample prepared from **72** by reduction with H<sub>2</sub> and Pd/C in pentane.

**General Procedure 10 (GP10): Rhodium-Catalysed Reaction of Cyclohex-2-enones 26 or 141 and Trimethylaluminium with Different Ligands (Table 25, Scheme 69)**

A 5 mL Schlenk-tube was charged with the respective Rhodium-complex (5.0 mol% Rh), ligand (6.0 mol%), and THF (0.2 M with respect to the enone), and the solution was stirred for 1 h at rt. The respective enone, mesitylene (GC standard), and AlMe<sub>3</sub> (solution in hexane, 1.2 eq.) were added at the given temperature and the reaction mixture was stirred for the given time. Samples for GC analysis were taken according to GP1.

**Conversion and yield determination, GC conditions:** Supelco SPB-1; 10 min 50 °C isothermal → 40 °C min<sup>-1</sup> to 270 °C; 50 cm s<sup>-1</sup> gas flow.

**Retention times:** see GP6 and

1,3-dimethylcyclohex-2-en-1-ol ( <b>142</b> )	8.6 min
3-methylcyclohex-2-enone ( <b>141</b> )	10.9 min

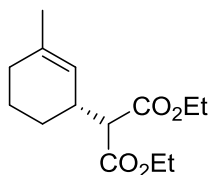
**Iridium-Catalysed Reaction of Cyclohex-2-enone (26) with Trimethylaluminium (Scheme 70)**

Performed in analogy to GP3 with [Ir(coe)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> (4.5 mg, 5.0 µmol), (*R*)-binap (7.5 mg, 12 µmol), THF (1.0 mL), cyclohex-2-enone (19.3 µL, 19.2 mg, 200 µmol), and AlMe<sub>3</sub> (50 µL, 5.1 M in hexane, 0.26 mmol) for 2 h at 0 °C.

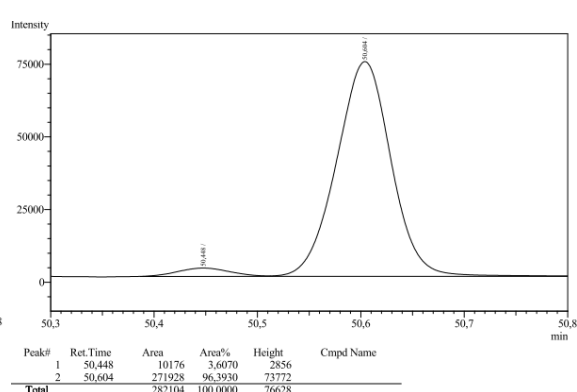
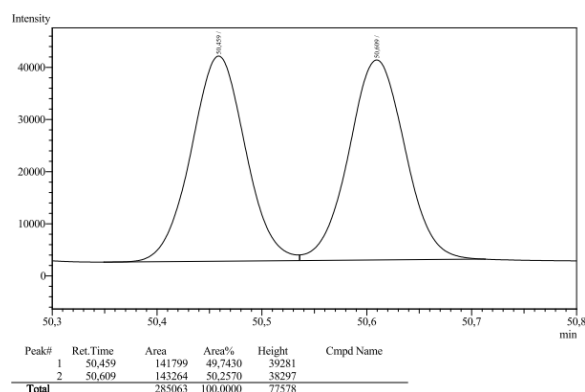
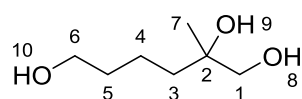
**General Procedure 11 (GP11): Palladium-Catalysed Reactions of Cyclohex-2-enone (26) with Trimethylaluminium (Table 26)**

In case of additionally added ligand (entry 2), Pd(dba)<sub>2</sub> (5.8 mg, 10 µmol) and (*R*)-binap (6.8 mg, 11 µmol) were stirred in THF (1.0 mL) at rt for 3 h before the addition of cyclohex-2-enone (19.4 µL, 19.2 mg, 200 µmol) and the GC standard. Otherwise (entries 1, 3, and 4), the Pd-source, the enone and the standard were dissolved directly in THF. AlMe<sub>3</sub> (50 µL, 5.1 M in hexane, 0.26 mmol) was added at rt and GC samples were taken according to GP1.

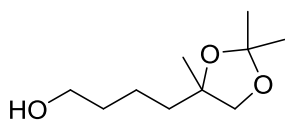
## II.4. Procedures According to Chapter C.IV

Diethyl (*R*)-2-(3-methylcyclohex-2-en-1-yl)malonate (**232**, Scheme 73)

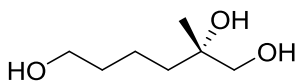
The reaction was performed as described in the literature,<sup>[56a]</sup> but with (*S*)-1-Methylcyclohex-2-enyl acetate. The *ee* was determined by GC analysis (Cyclodextrin TE; 4 min 60 °C isothermal → 100 °C, 1 °C min<sup>-1</sup> → 160 °C, 20 °C min<sup>-1</sup> → 20 min isothermal; 45 cm s<sup>-1</sup> gas flow), **retention times**: 50.4 min [(*S*)-enantiomer], 50.6 min [(*R*)-enantiomer]; 93% *ee*.

*rac*-2-Methylhexane-1,2,6-triol (**242**, Scheme 77)

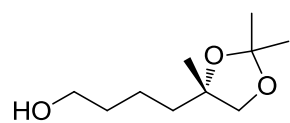
*rac*-1-Methylcyclohex-2-en-1-ol (**27**, 280 mg, 2.50 mmol) was dissolved in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1, 25 mL) and a stream of ozone in oxygen was passed through the solution at -78 °C until a blue colour persisted. Excess ozone was first displaced with oxygen, then with argon. NaBH<sub>4</sub> (473 mg, 12.5 mmol) was added to this solution and it was allowed to warm to rt. After 18 h, the mixture was acidified with hydrochloric acid (2 N), all volatiles were removed under reduced pressure, and the residue was taken up with EtOAc and filtered. Evaporation of the solvent and flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1 → 7:1) yielded 117 mg (32%) of triol **242** as highly viscous, colourless oil (*R*<sub>f</sub> = 0.17, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1). – <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.97 (s, 3H, 7-H), 1.23-1.41 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.14 (m, 2H, 1-H), 3.37 (m, 2H, 6-H), 3.95 (s, 1H, 9-H), 4.34 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, 10-H), 4.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, 8-H). – <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 19.7 (+), 24.1 (–, C-7), 33.5 (+), 38.4 (+), 60.9 (+, C-6), 69.0 (+, C-1), 71.5 (+, C-2). – ESI (HR-MS) calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 171.0992; found: 171.0995.

***rac*-4-(2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)butan-1-ol (238, Scheme 78)**

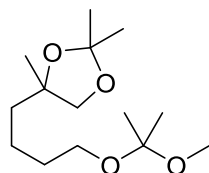
Ozonolysis was performed as described above. The residue after acidification and evaporation was taken up in acetone, filtered through Celite and concentrated to dryness. This was taken up in anhydrous acetone (10 mL) and treated with 2,2-dimethoxypropane (0.46 mL, 0.39 g, 3.8 mmol) and camphorsulfonic acid (11.6 mg, 50.0  $\mu$ mol). Over the course of 52 h, additional 2,2-dimethoxypropane (0.92 mL, 0.78 g, 7.6 mmol), camphorsulfonic acid, and *p*TsOH·H<sub>2</sub>O were added in portions until TLC showed full conversion of **242**. All volatiles were removed under reduced pressure, the residue was taken up in Et<sub>2</sub>O/NaHCO<sub>3</sub> (sat. aq.) and extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1, *R*<sub>f</sub> = 0.17) yielded 180 mg (38%) of dioxolane **238** as colourless oil. – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[188]</sup> – **ESI** (HR-MS) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 211.1305; found: 211.1304.

**(*S*)-2-Methylhexane-1,2,6-triol (242, Scheme 79)**

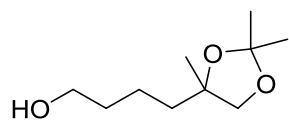
(*S*)-1-Methylcyclohex-2-en-1-ol (**27**, 195 mg, 1.74 mmol) was dissolved in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) and a stream of ozone in oxygen was passed through the solution at –78 °C until a blue colour persisted. Excess ozone was first displaced with oxygen, then with argon. Anhydrous THF (25 mL) and LiAlH<sub>4</sub> (100 mg, 2.64 mmol) were added to this solution and it was allowed to warm to rt. After 22 h, potassium sodium tartrate (9 mL, sat. aq.) was added in portions at 0 °C, the mixture was filtered over Celite, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1 → 7:1) yielded 140 mg (54%) of triol **242** as highly viscous, colourless oil (*R*<sub>f</sub> = 0.14, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1). – [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –2.1 (*c* = 1.0, EtOAc). – The NMR spectroscopic and MS data were in accordance with those from the racemic product described above.

**(S)-4-(2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)butan-1-ol (238, Scheme 79)<sup>††††</sup>**

Triol (**(S)-242**) (64.0 mg, 432  $\mu\text{mol}$ ), 2,2-dimethoxypropane (52.9  $\mu\text{L}$ , 45.0 mg, 432  $\mu\text{mol}$ ), and *p*TsOH·H<sub>2</sub>O (4.11 mg, 21.6  $\mu\text{mol}$ ) were dissolved in anhydrous toluene (7.0 mL) and stirred for 4 h at 60 °C. The mixture was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 1:1, *R<sub>f</sub>* = 0.20) yielded 69 mg (85%) of dioxolane (**(S)-238**) as a colourless oil. – [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> = –2.6 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). – The NMR spectroscopic and MS data were in accordance with those from the racemic product described above.

**4-[4'-(2''-Methoxypropan-2''-yloxy)butyl]-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolane**

A solution of *rac*-2-methylhexane-1,2,6-triol (**242**, 90.0 mg, 600  $\mu\text{mol}$ ) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (5.80 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-dimethoxypropane (10 mL) was stirred for 3 h at rt, after which the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was taken up in NaHCO<sub>3</sub> (10 mL, sat. aq.) and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Washing of the organic phase with brine (10 mL), drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporation of the solvent yielded the title compound as brown oil, which was employed in the next step without purification (*R<sub>f</sub>* = 0.64, cyclohexane/EtOAc 1:1). – <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.27 (s, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.47-1.63 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

***rac*-4-(2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)butan-1-ol (238)<sup>††††</sup>**

The crude diacetal was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL), treated with acetic acid (1.0 mL, 60% aq.), and stirred for 1 h at rt. NaHCO<sub>3</sub> (6.0 mL, 5% aq.) was added and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 x 20 mL). The organic phase was washed with water (2 x 5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure to yield 77 mg (67% over 2 steps) of **238** as colourless oil. – The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.<sup>[188]</sup>

<sup>††††</sup> Prepared in analogy to <sup>[193]</sup>.  
<sup>††††</sup> Prepared in analogy to <sup>[194]</sup>.

---

## F. Literaturverzeichnis

- [1] VCI, *Chemische Industrie 2012*, Frankfurt am Main, **2012**.
- [2] J. G. de Vries, S. D. Jackson, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 2009.
- [3] a) *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*, (Hrsg.: M. Beller, H.-U. Blaser), Springer, Berlin, Heidelberg, **2012**, S. IX; b) *Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development. An Industrial Perspective*, (Hrsg.: M. L. Crawley, B. M. Trost), John Wiley & Sons, Hoboken, **2012**.
- [4] H.-U. Blaser, in *Iridium Complexes in Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Oro, C. Claver), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [5] H.-J. Federsel, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 685-697.
- [6] W. H. De Camp, *Chirality* **1989**, 1, 2-6.
- [7] I. Agranat, S. R. Wainschein, E. Z. Zusman, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, 11, 972-973.
- [8] a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3. Aufl., (Hrsg.: I. Ojima), John Wiley & Sons, Hoboken, **2010**; b) H.-U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal., A* **2001**, 221, 119-143.
- [9] a) A. Grabulosa, A. Mannu, A. Mezzetti, G. Muller, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 696, 4221-4228; b) T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2599-2660.
- [10] a) *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169-196.
- [11] a) K. Ohmatsu, M. Ito, T. Kunieda, T. Ooi, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 473-477; b) K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6902-6905.
- [12] a) R. Šebesta, *ChemCatChem* **2013**, 5, 1069-1071; b) T. Thaler, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 655-658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 645-648; c) *Modern Organocopper Chemistry*, (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [13] a) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2011**, 1501-1514; b) S. Sengupta, X. Shi, *ChemCatChem* **2010**, 2, 609-619.

- [14] a) D. Forster, in *Adv. Organomet. Chem.*, Vol. 17 (Hrsg.: F. G. A. Stone, R. West), Academic Press, New York, San Francisco, London, **1979**, S. 255-267; b) H.-J. Arpe, *Industrielle Organische Chemie*, 6. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 192-195.
- [15] J. H. Jones, *Platinum Met. Rev.* **2000**, 44, 94-105.
- [16] R. Franke, D. Selent, A. Börner, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5675-5732.
- [17] H.-U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, *Curr. Sci.* **2000**, 78, 1336-1344.
- [18] L. Obrecht, P. C. J. Kamer, W. Laan, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 541-551.
- [19] a) A. Gual, C. Godard, S. Castillón, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1135-1146; b) C. Claver, C. Godard, A. Ruiz, O. Pàmies, M. Diéguez, in *Modern Carbonylation Methods* (Hrsg.: L. Kollár), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 65-79; c) C. Claver, P. W. N. M. van Leeuwen, in *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Hrsg.: P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer Academic Publishers, New York, Boston, Dordrecht, London, Moskau, **2002**; d) M. Uhlemann, A. Börner, *ChemCatChem* **2012**, 4, 753-754.
- [20] A. J. L. Clemens, S. D. Burke, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2983-2985.
- [21] a) J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1713-1760; b) *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, (Hrsg.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) H. Shimizu, I. Nagasaki, K. Matsumura, N. Sayo, T. Saito, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1385-1393.
- [22] a) D. J. Ager, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3340-3380; b) I. C. Lennon, C. J. Pilkington, *Synthesis* **2003**, 1639-1642.
- [23] T. Ikariya, A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1300-1308.
- [24] a) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402-1411; b) A. Bartoszewicz, N. Ahlsten, B. Martín-Matute, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7274-7302.
- [25] a) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Chem. Commun.* **2009**, 7447-7464; b) M. T. Reetz, A. Meiswinkel, G. Mehler, K. Angermund, M. Graf, W. Thiel, R. Mynott, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10305-10313.
- [26] P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 728-754.
- [27] a) W. S. Knowles, R. Noyori, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1238-1239; b) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096-2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007.



- [28] M. J. Burk, F. Bienewald, S. Challenger, A. Derrick, J. A. Ramsden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3290-3298.
- [29] M. J. Burk, P. D. de Koning, T. M. Grote, M. S. Hoekstra, G. Hoge, R. A. Jennings, W. S. Kissel, T. V. Le, I. C. Lennon, T. A. Mulhern, J. A. Ramsden, R. A. Wade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5731-5734.
- [30] a) K. Tani, T. Yamagata, Y. Tatsuno, Y. Yamagata, K.-I. Tomita, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, S. Otsuka, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 232-234; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 217-219; b) K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208-5217.
- [31] S. Akutagawa, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. 3* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, **2000**, S. 1461-1472.
- [32] S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3363-3367; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317-3321.
- [33] K. Gopalaiah, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248-3296.
- [34] a) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651-3678; b) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichim. Acta* **2012**, *45*, 31-41; c) C. N. Slattery, A. Ford, A. R. Maguire, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6681-6705; d) T. Seiser, N. Cramer, *Chimia* **2010**, *64*, 153-156; e) R. K. Friedman, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1353-1364; f) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624-655; g) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2497-2499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2460-2462.
- [35] a) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaara, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580; b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844; c) G. Berthon-Gelloz, T. Hayashi, in *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials (Volume 1 and 2)*, 2. Aufl. (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**; d) G. Berthon, T. Hayashi, in *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions* (Hrsg.: A. Córdova), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [36] a) J. D. Hargrave, J. C. Allen, C. G. Frost, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 386-396; b) D. Müller, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12037-12049.

- [37] a) K. Yoshida, T. Hayashi, in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 55-77; b) P. Tian, H.-Q. Dong, G.-Q. Lin, *ACS Catalysis* **2012**, 2, 95-119.
- [38] H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2093-2105.
- [39] S. Brock, D. R. J. Hose, J. D. Moseley, A. J. Parker, I. Patel, A. J. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 496-502.
- [40] a) T. Korenaga, K. Osaki, R. Maenishi, T. Sakai, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2325-2328; b) T. Korenaga, R. Maenishi, K. Hayashi, T. Sakai, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3247-3254; c) K. Vandyck, B. Matthys, M. Willen, K. Robeyns, L. Van Meervelt, J. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2006**, 8, 363-366.
- [41] a) R. Shintani, T. Hayashi, *Aldrichim. Acta* **2009**, 42, 31-38; b) C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4558-4579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4482-4502.
- [42] a) S. Gosiewska, J. A. Raskatov, R. Shintani, T. Hayashi, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2011**, 18, 80-84; b) Y. Luo, A. J. Carnell, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2810-2814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2750-2754.
- [43] R. Shintani, K. Okamoto, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4757-4759.
- [44] R. Shintani, Y. Tsutsumi, M. Nagaosa, T. Nishimura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13588-13589.
- [45] T. Nishimura, Y. Takiguchi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9086-9089.
- [46] a) T. Nishimura, Y. Ebe, H. Fujimoto, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2013**; b) Y. Luo, A. J. Carnell, H. W. Lam, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6866-6870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 6762-6766; c) T. Nishimura, A. Noishiki, G. Chit Tsui, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5056-5059; d) R. Shintani, M. Takeda, Y.-T. Soh, T. Ito, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2977-2979; e) R. Crampton, S. Woodward, M. Fox, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 903-906; f) R. Shintani, M. Takeda, T. Tsuji, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13168-13169; g) R. Shintani, Y.-T. Soh, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4106-4109.
- [47] T. Nishimura, A. Noishiki, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 973-975.

- [48] a) E. Drinkel, A. Briceno, R. Dorta, R. Dorta, *Organometallics* **2010**, 29, 2503-2514; b) E. Piras, F. Läng, H. Rüegger, D. Stein, M. Wörle, H. Grützmacher, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5849-5858.
- [49] R. Shintani, R. Narui, Y. Tsutsumi, S. Hayashi, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6123-6125.
- [50] a) T. Thaler, L.-N. Guo, A. K. Steib, M. Raducan, K. Karaghiosoff, P. Mayer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3182-3185; b) X. Feng, B. Wei, J. Yang, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5927-5929; c) X. Feng, Y. Wang, B. Wei, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3300-3303.
- [51] a) X. Feng, Y. Nie, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2012**, 14, 624-627; b) T.-S. Zhu, S.-S. Jin, M.-H. Xu, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 804-807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 780-783.
- [52] R. Mariz, A. Poater, M. Gatti, E. Drinkel, J. J. Bürgi, X. Luan, S. Blumentritt, A. Linden, L. Cavallo, R. Dorta, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14335-14347.
- [53] B. J. Truscott, G. C. Fortman, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7038-7041.
- [54] I. Peñafiel, I. M. Pastor, M. Yus, M. A. Esteruelas, M. Oliván, *Organometallics* **2012**, 31, 6154-6161.
- [55] Y. Ma, C. Song, C. Ma, Z. Sun, Q. Chai, M. B. Andrus, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6051-6054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5871-5874.
- [56] a) J. Siewert, Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen, **2007**; b) J. Siewert, A. Textor, S. Grond, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7424-7431.
- [57] C. B. Pfaff, Masterarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [58] J. Westmeier, S. Kress, C. Pfaff, P. von Zezschwitz, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10718-10723.
- [59] a) J. Westmeier, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2010**; b) S. Kreß, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2009**.
- [60] A. Textor, I. Papastavrou, J. Siewert, J. Magull, A. Kulik, H.-P. Fiedler, P. von Zezschwitz, S. Grond, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7416-7423.
- [61] J. Westmeier, C. Pfaff, J. Siewert, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2651-2658.
- [62] S. Dagorne, F. Christophe, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, 41, 125-171.

- [63] P. von Zezschwitz, *Synthesis* **2008**, 1809-1831.
- [64] J. Siewert, R. Sandmann, P. von Zezschwitz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7252-7254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7122-7124.
- [65] A. Kolb, P. v. Zezschwitz, *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *41*, 245-276.
- [66] a) O. Riant, J. Hannedouche, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873-888; b) J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402-415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401.
- [67] A. Lumbroso, M. L. Cooke, B. Breit, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1942-1986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890-1932.
- [68] a) S.-J. Jeon, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9544-9545; b) S.-J. Jeon, H. Li, C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448-455.
- [69] a) A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, S. R. Harutyunyan, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1478-1480; b) A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, S. R. Harutyunyan, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2878-2884.
- [70] A. Kolb, Diplomarbeit, Philipps-Universität (Marburg), **2009**.
- [71] P. S. Charifson, M. P. Clark, U. K. Bandarage, R. S. Bethiel, J. J. Court, H. Deng, I. Davies, J. P. Duffy, L. J. Farmer, H. Gao, W. Gu, D. H. Jacobs, J. M. Kennedy, M. W. Ledebor, B. Ledford, F. Maltais, E. Perola, T. Wang, M. W. Wannamaker, R. Byrn, Y. Zhou, C. Lin, M. Jiang, S. Jones, U. A. Germann (Vertex Pharmaceuticals Inc.), US2012/0171245, **2012**, S. 197-198.
- [72] M. Erdmann, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2011**.
- [73] S. Middel, Masterarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [74] C. Hawner, D. Müller, L. Gremaud, A. Felouat, S. Woodward, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7769-7772.
- [75] J. Beerlink, Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen, **2008**.
- [76] K. I. Booker-Milburn, H. Jenkins, J. P. H. Charmant, P. Mohr, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3309-3312.
- [77] S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Manuskript in Vorbereitung* **2013**.
- [78] S. Gebhardt, Masterarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [79] L. Millbrodt, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2013**.

- [80] B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. De Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733-2736; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620-2623.
- [81] J. Westmeier, geplante Dissertation, Philipps-Universität Marburg.
- [82] J. Herritsch, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [83] A. Kolb, S. Hirner, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1978-1981.
- [84] M. L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1848**, *24*, 442-459.
- [85] W. Marckwald, A. McKenzie, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2130-2136.
- [86] E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040-4069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974-4001.
- [87] J. H. Lee, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18209-18212.
- [88] a) R. Siedlecka, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6331-6363; b) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1613-1666; c) F. Faigl, E. Fogassy, M. Nógrádi, E. Pálovics, J. Schindler, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 519-536; d) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, in *Top. Stereochem.*, Vol. 18 (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapur, **1988**, S. 249-330.
- [89] E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015-6018.
- [90] G. P. J. Hareau, M. Koiwa, S. Hikichi, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3640-3650.
- [91] a) J. A. López-Pelegrín, K. D. Janda, *Chemistry – A European Journal* **2000**, *6*, 1917-1922; b) A. D. William, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2017-2020.
- [92] R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 953-956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 927-930.
- [93] R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2485-2489.
- [94] T. Soeta, K. Selim, M. Kuriyama, K. Tomioka, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6573-6576.
- [95] Q. Chen, M. Kuriyama, T. Soeta, X. Hao, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4439-4441.
- [96] K. Tomioka, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 2029-2034.
- [97] L. Mediavilla Urbaneja, A. Alexakis, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7887-7890.
- [98] K. Selim, T. Soeta, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 342-350.
- [99] Q. Chen, T. Soeta, M. Kuriyama, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2604-2608.
- [100] L. Mediavilla Urbaneja, N. Krause, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 494-496.

- [101] H. Grugel, F. Albrecht, T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3780-3783.
- [102] S. I. Lee, G.-S. Hwang, D. H. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7126-7129.
- [103] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
- [104] L. C. Miller, R. Sarpong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4550-4562.
- [105] a) T. D. Nguyen, R. Webster, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1370-1373; b) R. Webster, C. Böing, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 444-445; c) B. Wu, J. R. Parquette, T. V. RajanBabu, *Science* **2009**, *326*, 1662; d) T. Ohmura, H. Taniguchi, M. Suginome, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2880-2883; e) A. Gansäuer, C.-A. Fan, F. Keller, J. Keil, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3484-3485.
- [106] a) M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2099-2105; b) F. Bertozzi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 956-958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 930-932.
- [107] a) C. K. Jana, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6326-6328; b) C. K. Jana, A. Studer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6662-6664; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6542-6544.
- [108] K. Biswas, O. Prieto, P. J. Goldsmith, S. Woodward, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2272-2274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2232-2234.
- [109] R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240-6241.
- [110] a) J. Ramnauth, O. Poulin, S. S. Bratovanov, S. Rakhit, S. P. Maddaford, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571-2573; b) G. Kumaraswamy, G. Ramakrishna, P. Naresh, B. Jagadeesh, B. Sridhar, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8468-8471.
- [111] a) B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, R. S. Wilhelm, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 546-550; b) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. Kozlowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3755-3758.
- [112] S. Futterer, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2011**.
- [113] P. Canonne, M. Bernatchez, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4025-4031.
- [114] A. Kolb, W. Zuo, J. Siewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16366-16373.

- [115] A. Fabrello, C. Dinoi, L. Perrin, P. Kalck, L. Maron, M. Urrutigoity, O. Dechy-Cabaret, *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 848-856.
- [116] T. Ohshima, H. Tadaoka, K. Hori, N. Sayo, K. Mashima, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2060-2066.
- [117] A. E. Russell, N. O. Fuller, S. J. Taylor, P. Aurisset, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2309-2312.
- [118] A. Preetz, H.-J. Drexler, C. Fischer, Z. Dai, A. Börner, W. Baumann, A. Spannenberg, R. Thede, D. Heller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1445-1451.
- [119] G. B. Buckton, *Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *109*, 218-227.
- [120] T. R. Hoye, B. M. Eklov, T. D. Ryba, M. Voloshin, L. J. Yao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 953-956.
- [121] G. Semerano, L. Riccoboni, *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1941**, *74*, 1089-1099.
- [122] J. P. Fackler Jr., in *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 8, 2. Aufl. (Hrsg.: R. B. King), John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2005**.
- [123] I. Antes, G. Frenking, *Organometallics* **1995**, *14*, 4263-4268.
- [124] N. J. Rijs, N. J. Brookes, R. A. J. O'Hair, B. F. Yates, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 8910-8917.
- [125] G. M. Whitesides, D. E. Bergbreiter, P. E. Kendall, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2806-2813.
- [126] a) D. E. Bergbreiter, T. J. Lynch, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 727-733; b) D. E. Bergbreiter, T. J. Lynch, S. Shimazu, *Organometallics* **1983**, *2*, 1354-1359.
- [127] S. Aldridge, A. J. Blake, A. J. Downs, R. O. Gould, S. Parsons, C. R. Pulham, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1007-1012.
- [128] A. Preetz, C. Fischer, C. Kohrt, H.-J. Drexler, W. Baumann, D. Heller, *Organometallics* **2011**, *30*, 5155-5159.
- [129] A. Preetz, H.-J. Drexler, S. Schulz, D. Heller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1226-1231.
- [130] C. Fischer, C. Selle, H.-J. Drexler, D. Heller, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2012**, *638*, 907-908.
- [131] W. Henze, T. Gärtner, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13718-13726.
- [132] T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13-21.

- [133] F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumoto, T. Hayashi, E. Nishioka, K. Yanagi, K. Moriguchi, *Organometallics* **1993**, *12*, 4188-4196.
- [134] J.-M. Lefour, A. Loupy, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2597-2605.
- [135] J. M. Mayer, J. C. Calabrese, *Organometallics* **1984**, *3*, 1292-1298.
- [136] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.
- [137] E. Müller-Erlwein, *Chemische Reaktionstechnik*, 2. Aufl., B.G. Teubner Verlag, Wiesbaden, **2007**, S. 33-36.
- [138] R. Uson, L. A. Oro, J. A. Cabeza, H. E. Bryndza, M. P. Stepro, in *Inorganic Syntheses*, Vol. 23 (Hrsg.: S. Kirschner), John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapur, **1985**, S. 126-130.
- [139] W. Beck, K. Sünkel, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1405-1421.
- [140] A. Yanagisawa, H. Nakashima, A. Ishiba, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723-4724.
- [141] K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 26-49; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26-47.
- [142] J. Chatt, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4735-4741.
- [143] S. M. Lukyanov, A. V. Koblik, in *The Chemistry of Phenols* (Hrsg.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2003**, S. 806.
- [144] R. T. Arnold, J. S. Buckley, J. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2322-2325.
- [145] S. Hirner, unveröffentlichte Ergebnisse, Philipps-Universität Marburg.
- [146] D. C. Kapeller, P. J. Kocienski, *Synthesis* **2010**, 3811-3821.
- [147] B. M. Trost, M. T. Rudd, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4763-4776.
- [148] D. J. Cram, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2518-2524.
- [149] A. Bugarin, K. D. Jones, B. T. Connell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1715-1717.
- [150] E. W. Warnhoff, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 496-497.
- [151] S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20-38.
- [152] J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273-324.
- [153] P. Y. Toullec, R. B. C. Jagt, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2715-2718.
- [154] K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5647–5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489-5492.



- [155] B. M. Trost, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14548-14549.
- [156] a) B. Olofsson, K. Bogár, A.-B. L. Fransson, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8256-8260; b) M. Amat, J. Bosch, J. Hidalgo, M. Cantó, M. Pérez, N. Llor, E. Molins, C. Miravittles, M. Orozco, J. Luque, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074-3084.
- [157] D. P. Furkert, S. M. Husbands, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3769-3771.
- [158] C. Taillier, T. Hameury, V. Bellosta, J. Cossy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4472-4490.
- [159] S. Gebhardt, geplante Dissertation, Philipps-Universität Marburg.
- [160] T. H. V. Huynh, I. Shim, H. Bohr, B. Abrahamsen, B. Nielsen, A. A. Jensen, L. Bunch, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5403-5412.
- [161] L. C. Chen, E. C. Wang, J. H. Lin, S. S. Wu, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2769-2773.
- [162] S. Claessens, J. Jacobs, N. De Kimpe, *Synlett* **2007**, 741-744.
- [163] H. C. Malinakova, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3909-3911.
- [164] A. C. Flick, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5739-5741.
- [165] a) R. Sebesta, M. G. Pizzuti, A. J. Boersma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2005**, 1711-1713; b) D. Müller, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1842-1845; c) H. C. Brown, B. Nazer, J. A. Sikorski, *Organometallics* **1983**, *2*, 634-637.
- [166] E. C. Ashby, G. Heinsohn, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3297-3299.
- [167] a) H. Schumann, S. Dechert, F. Girgsdies, B. Heymer, M. Hummert, J.-Y. Hyeon, J. Kaufmann, S. Schutte, S. Wernik, B. C. Wassermann, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2006**, *632*, 251-263; b) H. Schumann, J. Kaufmann, S. Dechert, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3507-3511; c) H. Schumann, J. Kaufmann, S. Dechert, H.-G. Schmalz, J. Velder, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5405-5408.
- [168] A. Kina, K. Ueyama, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5889-5892.
- [169] J. Velder, T. Robert, I. Weidner, J.-M. Neudörfl, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1309-1315.
- [170] a) T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Sawano, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7872-7873; b) T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5288-5290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5164-5166.
- [171] A. L. Gottumukkala, K. Matcha, M. Lutz, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6907-6914.
- [172] S. Ogoshi, T. Yoshida, T. Nishida, M. Morita, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1944-1950.

- [173] P. Lorenzo, J. M. Aurrecoechea, A. R. de Lera, R. Álvarez, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2621-2626.
- [174] S. Haubenreisser, M. Niggemann, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 469-474.
- [175] M. Niggemann, M. J. Meel, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3767-3771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3684-3687.
- [176] V. J. Meyer, M. Niggemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3671-3674.
- [177] V. K. Aggarwal, G. Yu Fang, *Chem. Commun.* **2005**, 3448-3450.
- [178] K. Chen, Y. Li, S. A. Pullarkat, P.-H. Leung, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 83-87.
- [179] D. P. G. Hamon, K. L. Tuck, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4829-4835.
- [180] S. C. Coote, P. O'Brien, A. C. Whitwood, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4299-4314.
- [181] a) H. Guth, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1559-1571; b) E. J. Bergner, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 419-423.
- [182] W. Zuo, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg, **2011**.
- [183] T. Imanishi, N. Yagi, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 667-670.
- [184] L. Costantino, L. Raimondi, R. Pirisino, T. Brunetti, P. Pessotto, F. Giannessi, A. P. Lins, D. Barlocco, L. Antolini, S. A. El-Abady, *Il Farmaco* **2003**, 58, 781-785.
- [185] G. W. Kinzer, A. F. Fentiman, T. F. Page, R. L. Foltz, J. P. Vite, G. B. Pitman, *Nature* **1969**, 221, 477-478.
- [186] K. Mori, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1381-1384.
- [187] T. L. Payne, J. V. Richerson, J. C. Dickens, J. R. West, K. Mori, C. W. Berisford, R. L. Hedden, J. P. Vité, M. S. Blum, *J. Chem. Ecol.* **1982**, 8, 873-881.
- [188] B. Ortiz, R. Sánchez-Obregón, R. A. Toscano, F. Yuste, *Synthesis* **2008**, 2105-2109.
- [189] Z. Liu, B. Xu, Z. Miao, J. Sun, *Chem. Senses* **2013**, 38, 485-495.
- [190] D. R. Greenwood, D. Comeskey, M. B. Hunt, L. E. L. Rasmussen, *Nature* **2005**, 438, 1097-1098.
- [191] Y. Nishimura, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1998, 233-236.
- [192] M. Yus, Diego J. Ramón, O. Prieto, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 2745-2748.
- [193] C. J. Fletcher, K. M. P. Wheelhouse, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2563-2566; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2503-2506.
- [194] J. Kerékgyártó, Z. Nagy, Z. Szurmai, *Carbohydr. Res.* **1997**, 297, 107-115.

- [195] R. Shintani, M. Takeda, T. Nishimura, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4061-4063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3969-3971.
- [196] A. Fürstner, *Science* **2013**, *341*, doi: 10.1126/science.1229713.
- [197] a) T. R. Hoyer, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123-1125; b) K. C. Nicolaou, G. Y. C. Leung, D. H. Dethe, R. Guduru, Y.-P. Sun, C. S. Lim, D. Y. K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10019-10023.
- [198] S. Ishii, S. Zhao, P. Helquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5897-5898.
- [199] a) R. Bergman, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 212-217; b) P. Yates, D. J. Burnell, V. J. Freer, J. F. Sawyer, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 69-77.
- [200] K. C. Nicolaou, Y. L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596-7597.
- [201] E. W. Warnhoff, D. G. Martin, W. S. Johnson, *Org. Synth.* **1963**, *4*, 162-166.
- [202] W. E. Jones, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc. (Res.)* **1938**, 1853-1858.
- [203] S.-M. Lu, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9052-9055; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920-8923.
- [204] a) B. L. Shapiro, M. D. Johnston, T. W. Praulx, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 520-526; b) A. A. Frimer, P. Gilinsky-Sharon, G. Aljadeff, H. E. Gottlieb, J. Hameiri-Buch, V. Marks, R. Philosof, Z. Rosental, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4853-4866.
- [205] M. Rimoldi, F. Ragaini, E. Gallo, F. Ferretti, P. Macchi, N. Casati, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3648-3658.
- [206] D. A. Lightner, B. V. Crist, N. Kalyanam, L. M. May, D. E. Jackman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3867-3878.
- [207] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1444-1447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1386-1389.
- [208] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.
- [209] T. R. Hoyer, B. M. Eklov, M. Voloshin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2567-2570.
- [210] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [211] Autorenkollektiv, *Organikum*, 21. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 68.
- [212] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [213] R. Żurawiński, M. Mikina, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2794-2799.

- [214] T. Ishikawa, R. Kadoya, M. Arai, H. Takahashi, Y. Kaisi, T. Mizuta, K. Yoshikai, S. Saito, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8000-8009.
- [215] M. D. Keränen, K. Kot, C. Hollmann, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3379-3384.
- [216] Z.-L. Shen, H.-L. Cheong, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1051-1054.
- [217] A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928-4930.
- [218] O. Lifchits, M. Mahlau, C. M. Reisinger, A. Lee, C. Farès, I. Polyak, G. Gopakumar, W. Thiel, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677-6693.
- [219] H. O. House, W. F. Fischer, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 949-956.
- [220] E. N. Trachtenberg, J. R. Carver, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1646-1653.
- [221] H. O. House, R. W. Giese, K. Kronberger, J. P. Kaplan, J. F. Simeone, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2800-2810.
- [222] D. H. Hua, S. Venkataraman, R. Y. K. Chan, J. V. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4741-4748.
- [223] R. Jullien, H. Stahl-Lariviere, D. Zann, L. Nadjo, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3159-3166.
- [224] S. Nicolai, S. Erard, D. F. González, J. Waser, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 384-387.
- [225] A. Padwa, D. J. Austin, S. F. Hornbuckle, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 63-72.
- [226] K. Mori, B. G. Hazra, R. J. Pfeiffer, A. K. Gupta, B. S. Lindgren, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2249-2254.
- [227] D. Braem, F. O. Gülaçar, U. Burger, A. Buchs, *Org. Mass Spectrom.* **1979**, *14*, 609-617.
- [228] Y.-K. Wu, H.-J. Liu, J.-L. Zhu, *Synlett* **2008**, 621-623.
- [229] a) T. Kobayashi, Z. Yoshida, Y. Asako, S. Miki, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5103-5108; b) W. Pritzkow, B. Willecke, W. Schmidt-Renner, *J. Prakt. Chem.* **1982**, *324*, 1060-1062.
- [230] P. Eilbracht, R. Jelitte, P. Trabold, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 169-181.
- [231] I. C. Chiu, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2857-2866.
- [232] E. A. Mash, T. M. Gregg, M. A. Kaczynski, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2743-2752.
- [233] D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651-5666.
- [234] M. Shimizu, F. Kobayashi, R. Hayakawa, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9591-9595.
- [235] M. Yamane, K. Uera, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 477-486.

- [236] M. N. Mattson, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6071-6074.
- [237] M. Kato, I. Kuwajima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 827-830.
- [238] Y. Monguchi, Y. Fujita, S. Hashimoto, M. Ina, T. Takahashi, R. Ito, K. Nozaki, T. Maegawa, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8628-8634.
- [239] K. Shen, X. Liu, G. Wang, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4780-4784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4684-4688.
- [240] H.-S. Dang, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1493-1498.
- [241] H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 231-238.
- [242] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479-8482.
- [243] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957-6961.
- [244] T. Hayashi, T. Senda, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591-11592.
- [245] a) Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047-4056; b) S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951-5955.
- [246] T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716-10717.
- [247] S. Sakuma, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944-8946.
- [248] T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102-12103.
- [249] M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557.
- [250] a) S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 97-99; b) S. Oi, A. Taira, Y. Honma, T. Sato, Y. Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 598-602.
- [251] S. Oi, T. Sato, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5051-5055.
- [252] R. Shintani, T. Hayashi, *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 2903-2909.
- [253] N. Tokunaga, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 607-613.
- [254] R. Tato, R. Riveiros, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1606-1611.
- [255] K. A. Bunten, D. H. Farrar, A. J. Poë, A. Lough, *Organometallics* **2002**, *21*, 3344-3350.
- [256] M. Alame, M. Jahjah, M. Berthod, M. Lemaire, V. Meille, C. de Bellefon, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *268*, 205-212.
- [257] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.

- [258] A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245-1253.
- [259] S. Gladiali, S. Medici, T. Kégl, L. Kollàr, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1351-1361.
- [260] S. E. Gibson, K. A. C. Kaufmann, J. A. Loch, J. W. Steed, A. J. P. White, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2566-2576.
- [261] C. A. Busacca, R. Raju, N. Grinberg, N. Haddad, P. James-Jones, H. Lee, J. C. Lorenz, A. Saha, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1524-1531.

## G. Anhang

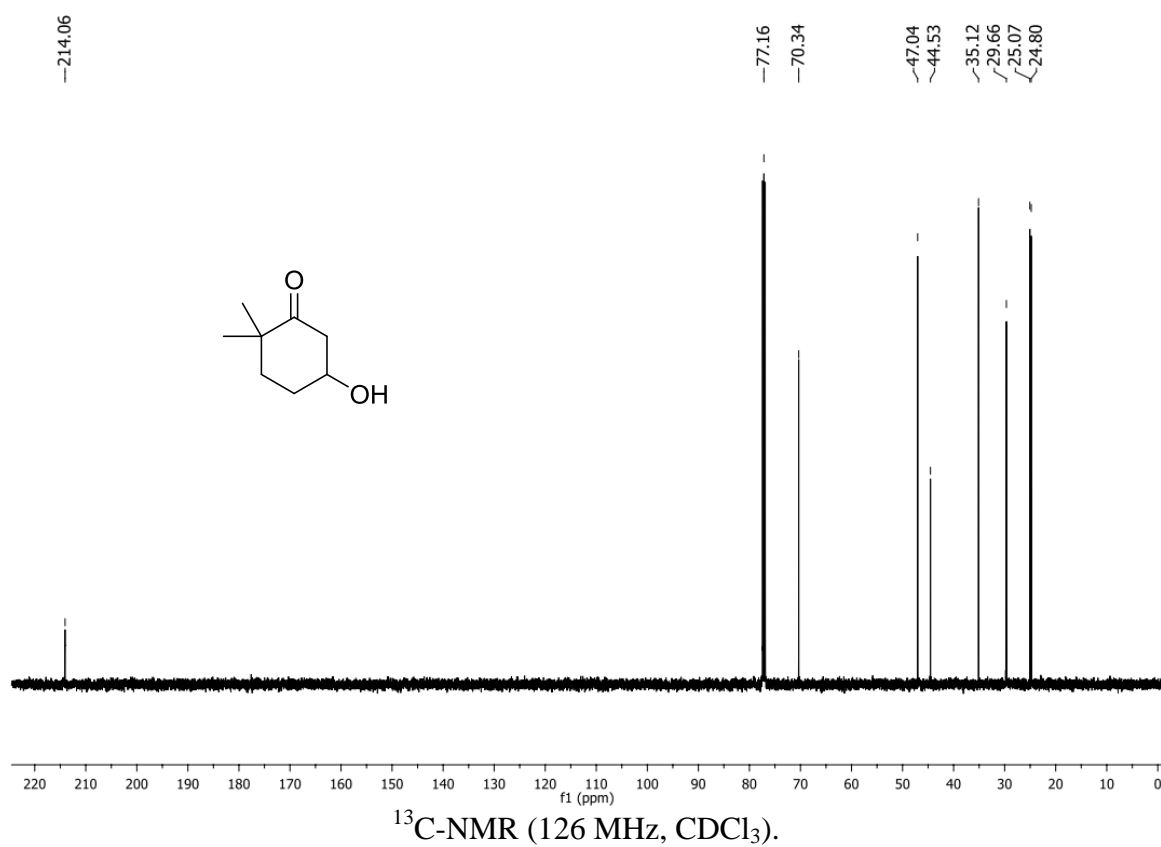
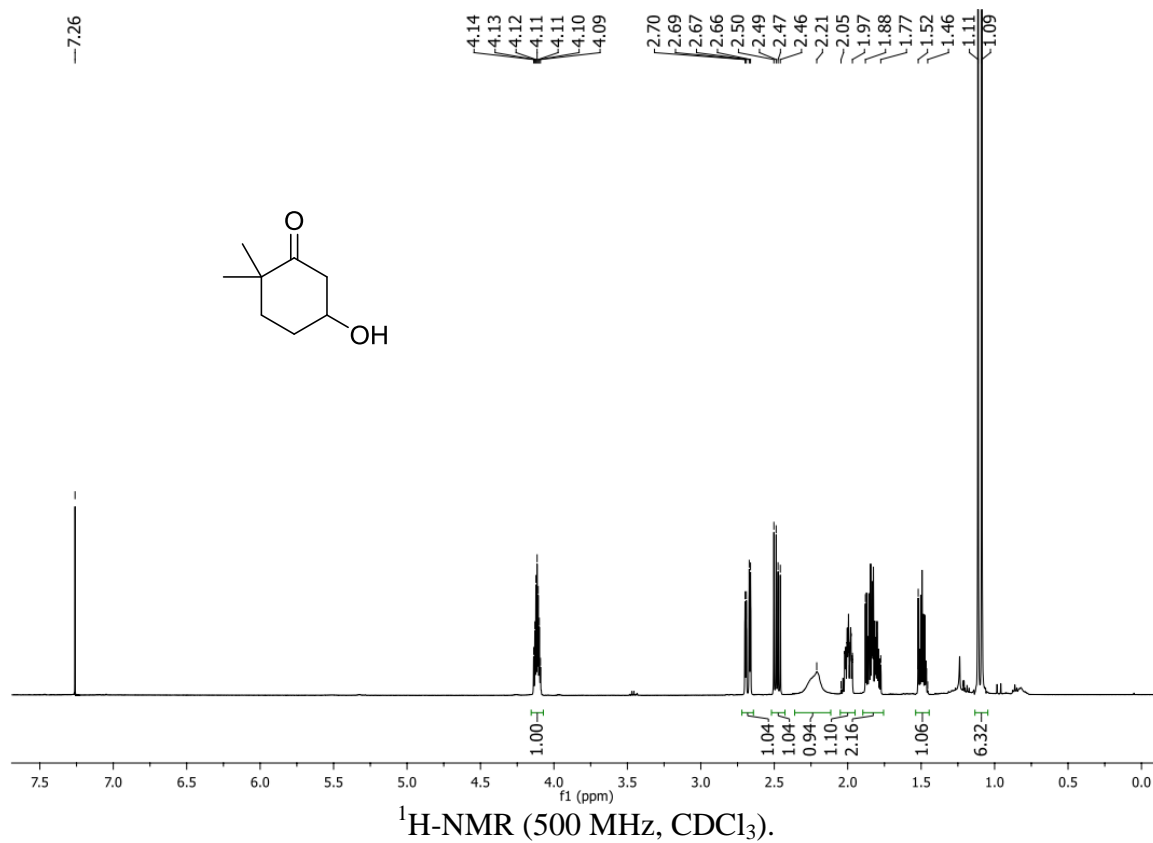
### I. NMR-Spektren

Die Spektren der folgenden Verbindungen wurden bereits in den *Supporting Information* der beiden vorab publizierten Arbeiten abgebildet.

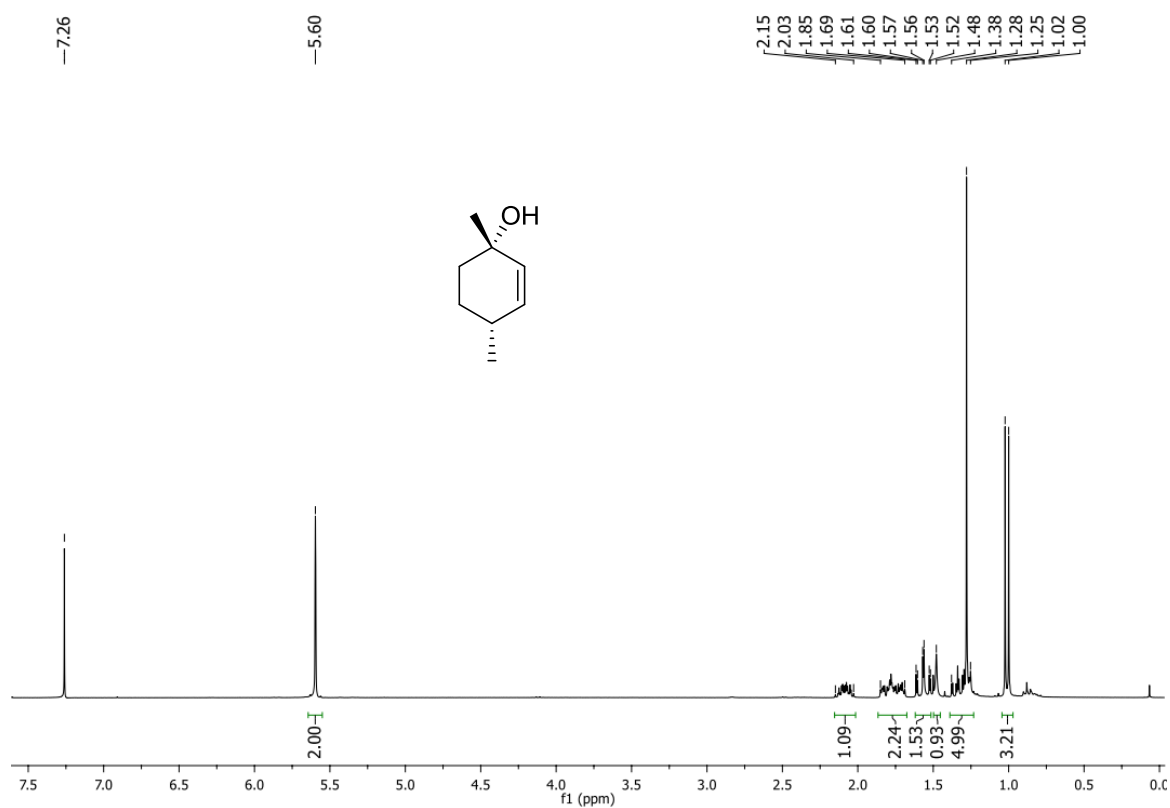
Organic Letters:<sup>[83]</sup> **77, 80, 81, 84**, *cis*-**86, 87**, *trans*-**88**, *cis*-**88, 95, 96, 97**.

Chemistry – A European Journal:<sup>[114]</sup> **27, 73, 75, 128, 146, 148, 150, 152, 232, 238, 242**.

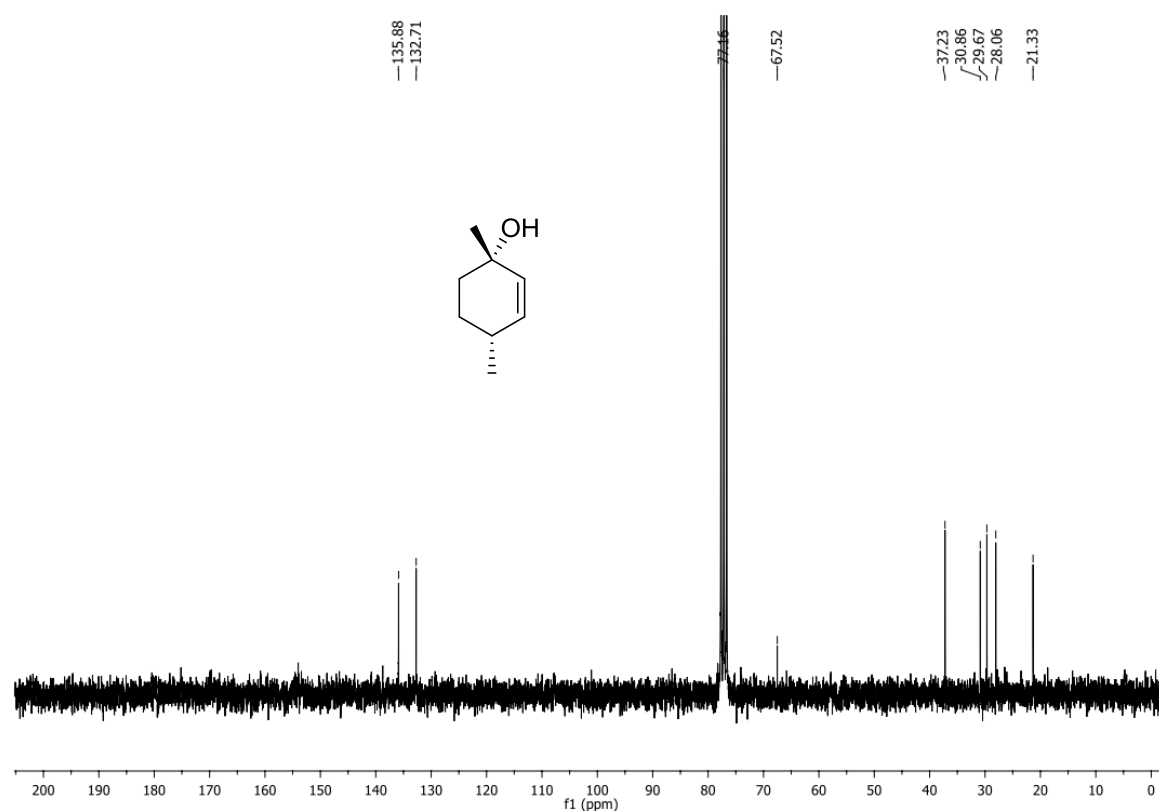
# Anhang



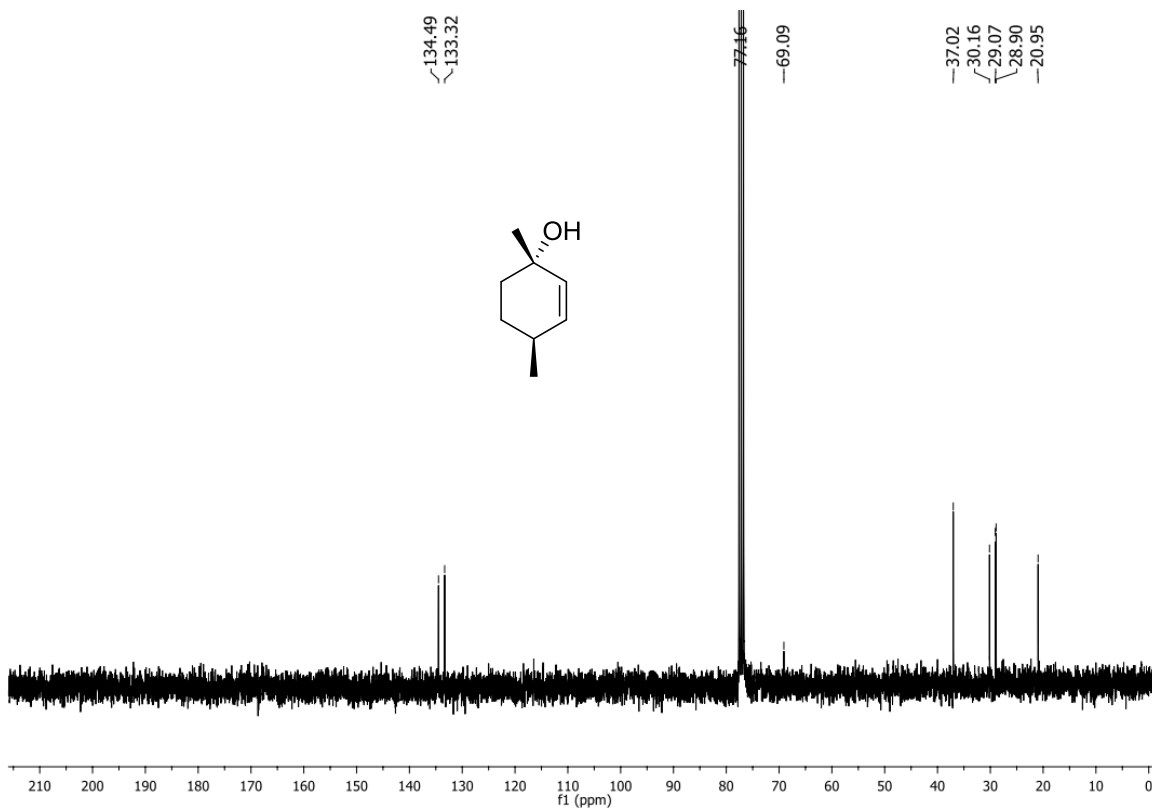
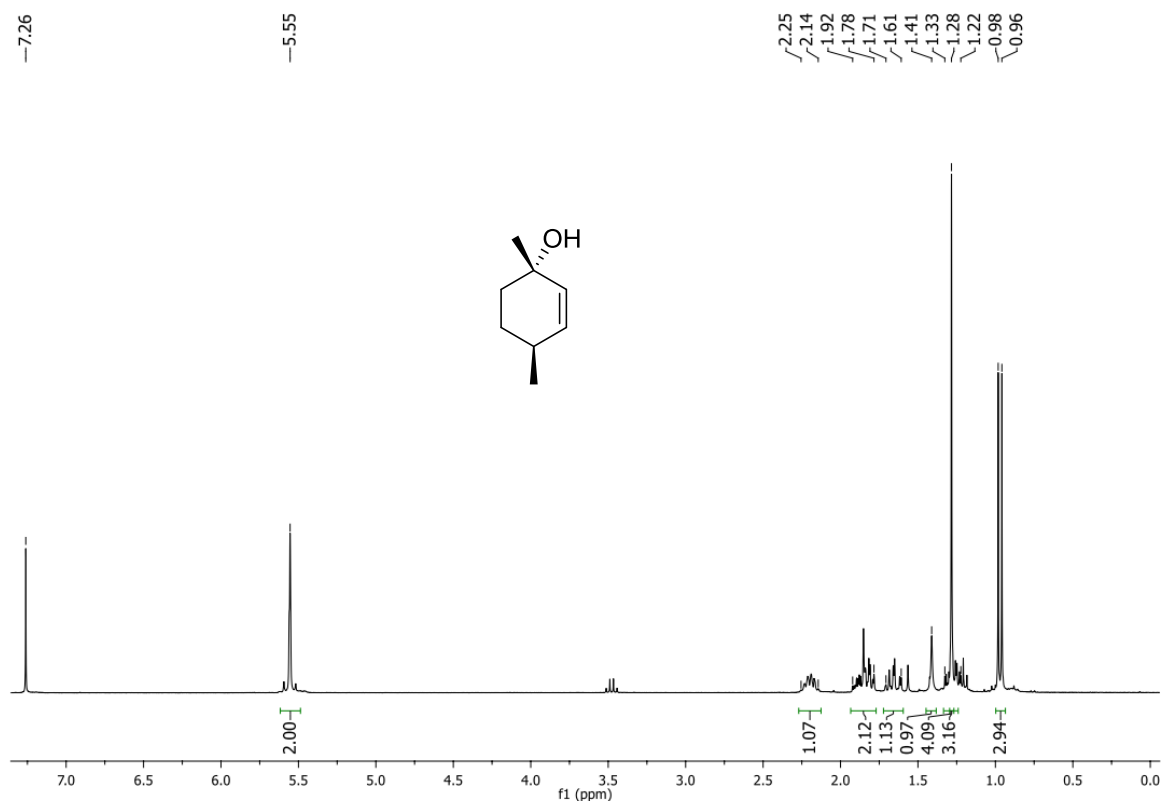


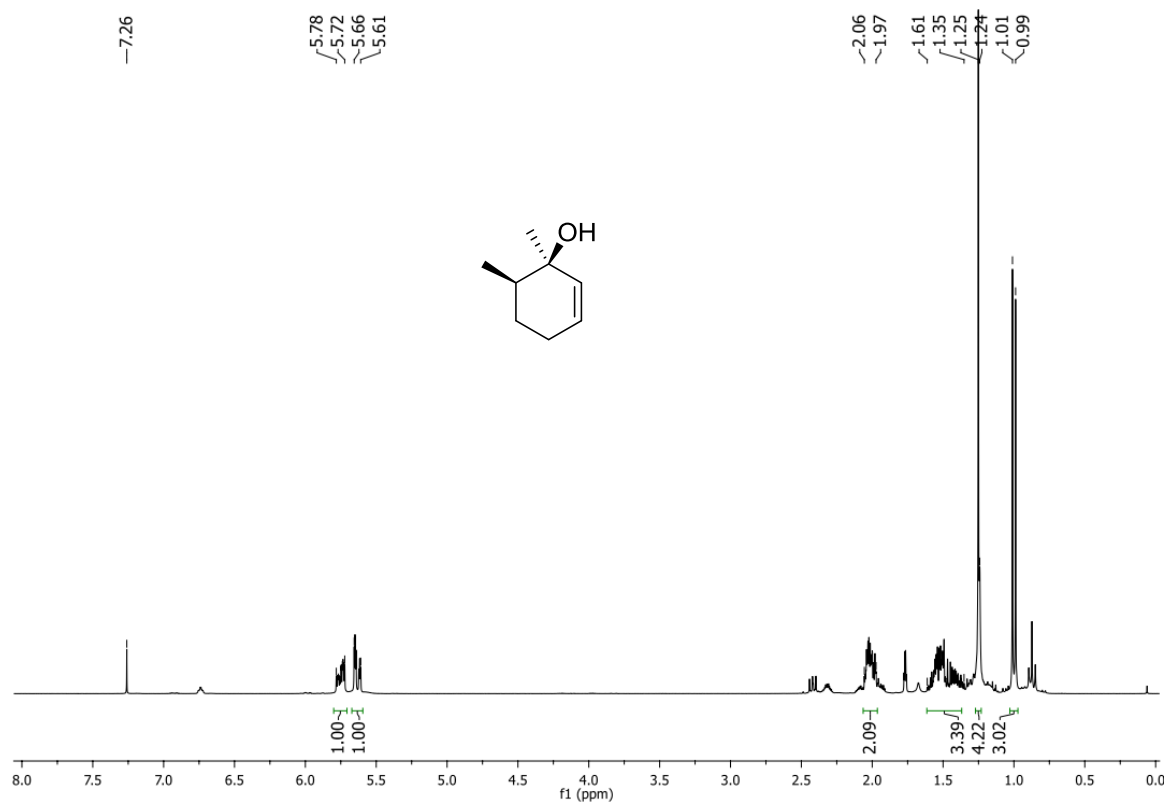


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *cis*-92.

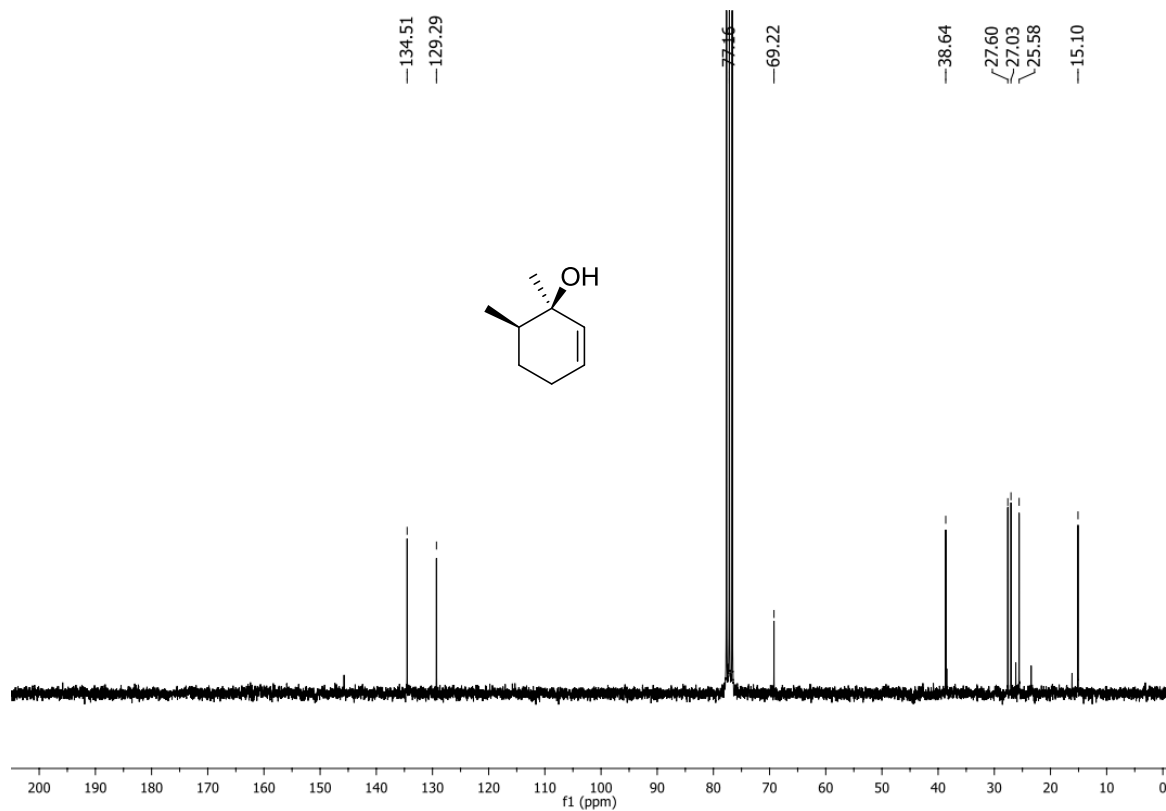


<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *cis*-92.

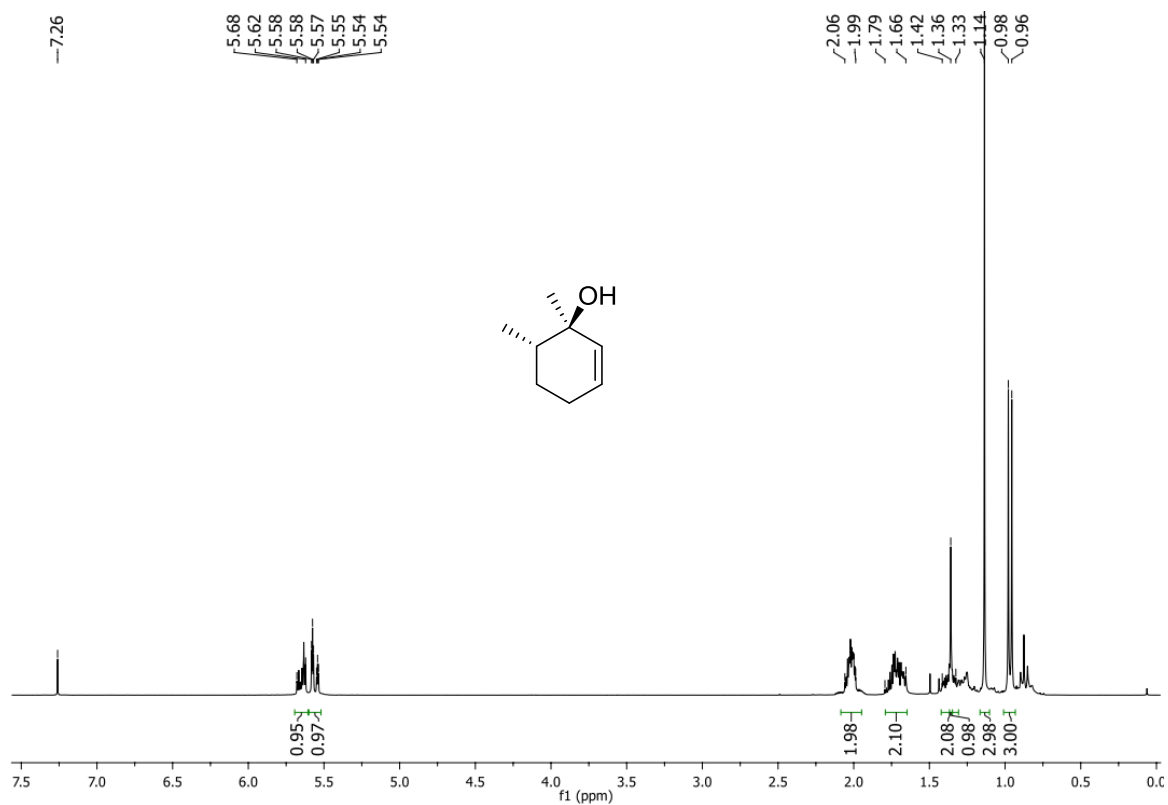




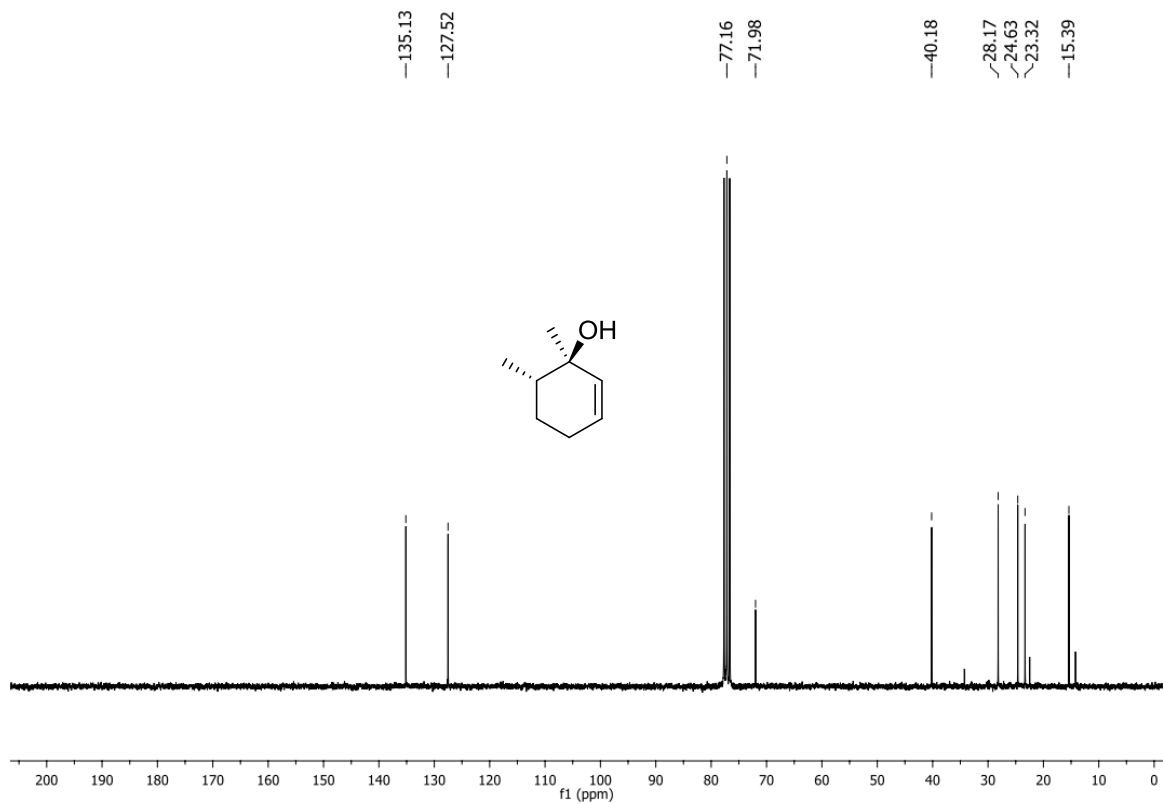
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *cis*-98.



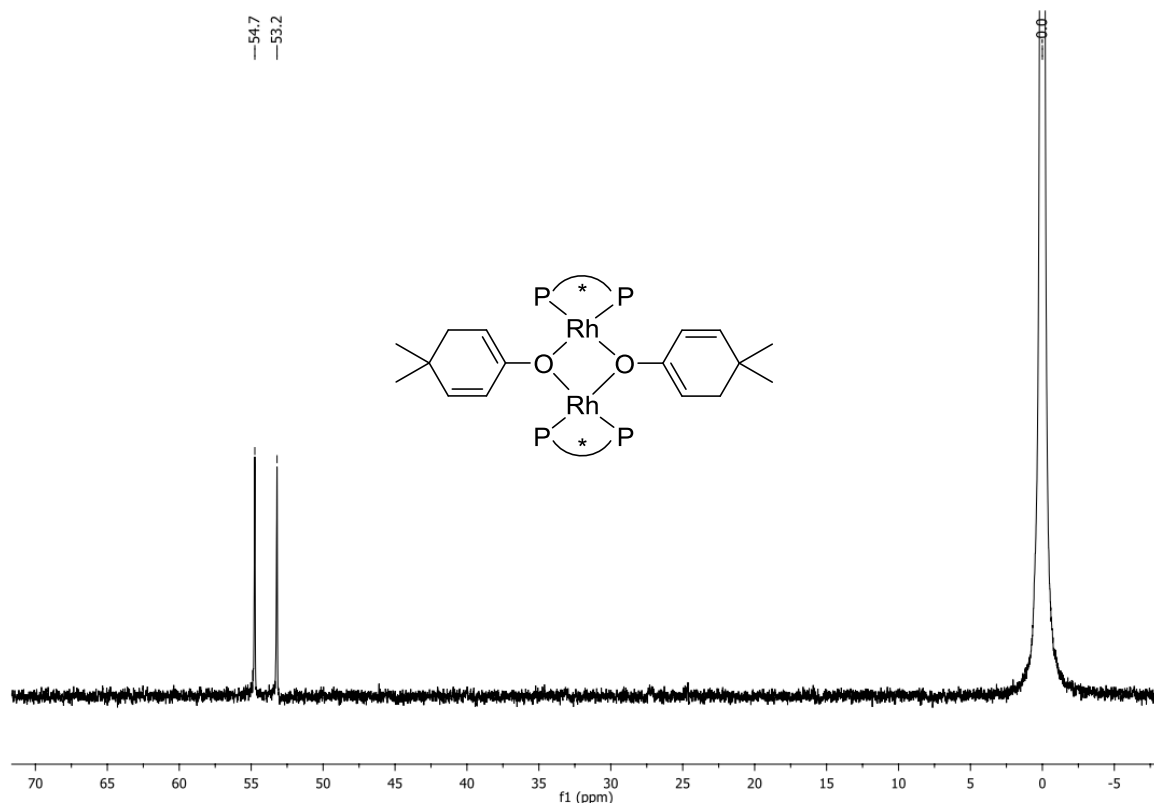
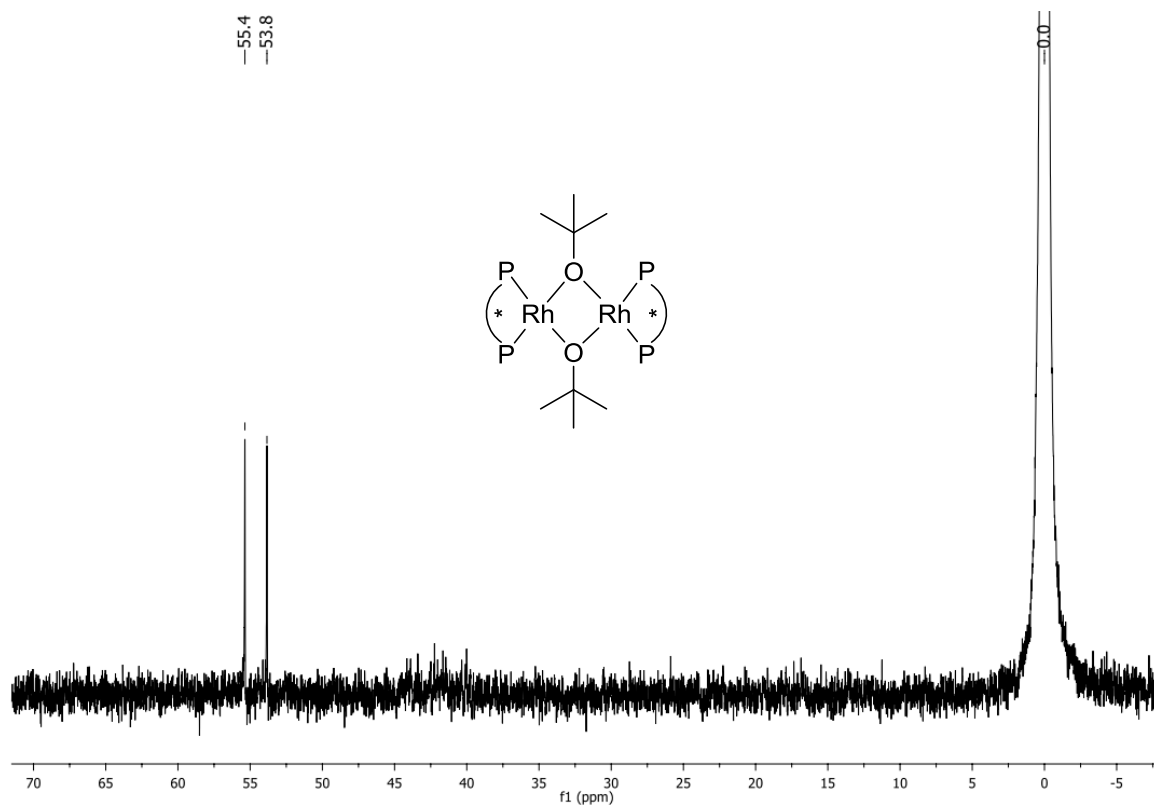
<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *cis*-98.

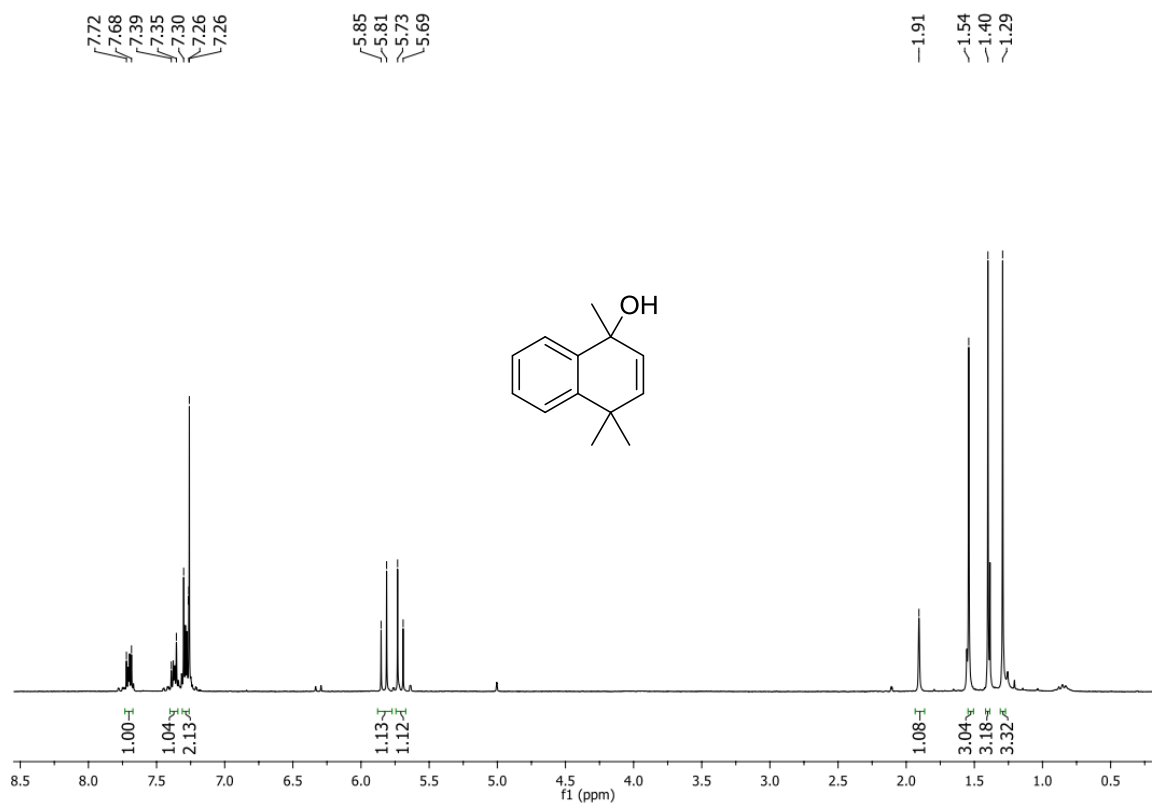


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *trans*-98.

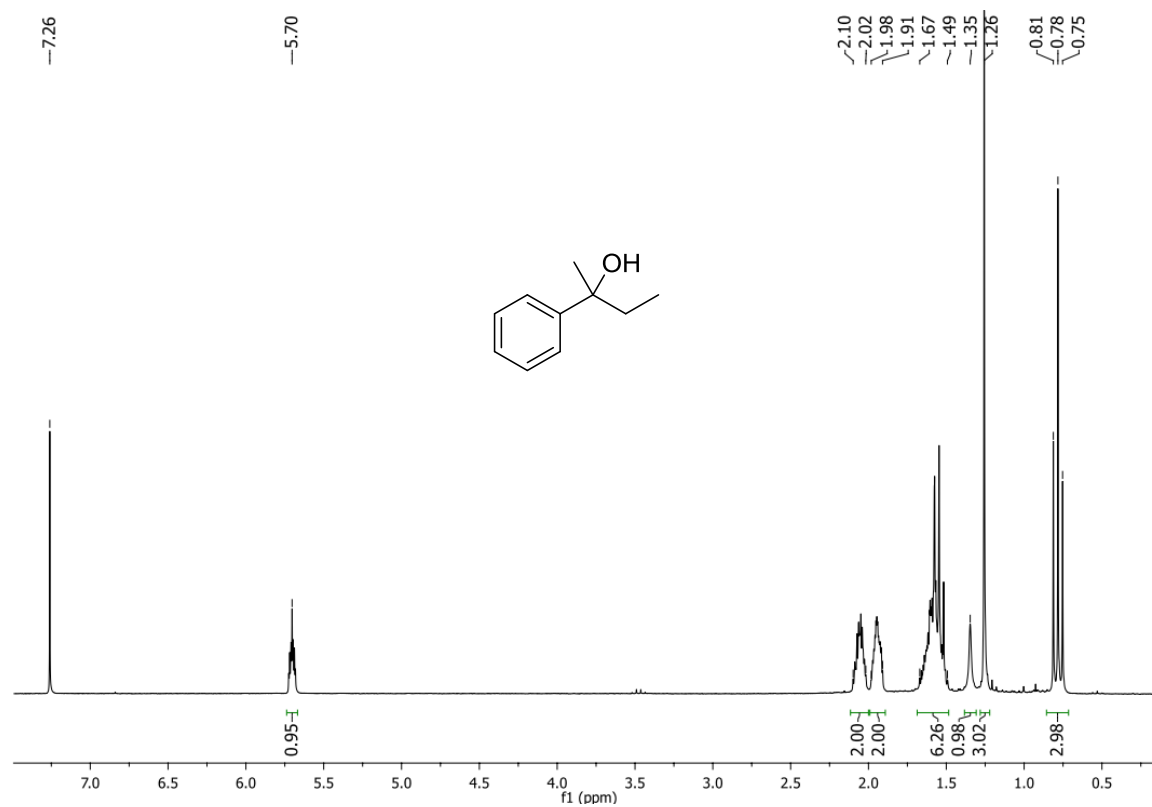


<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *trans*-98.

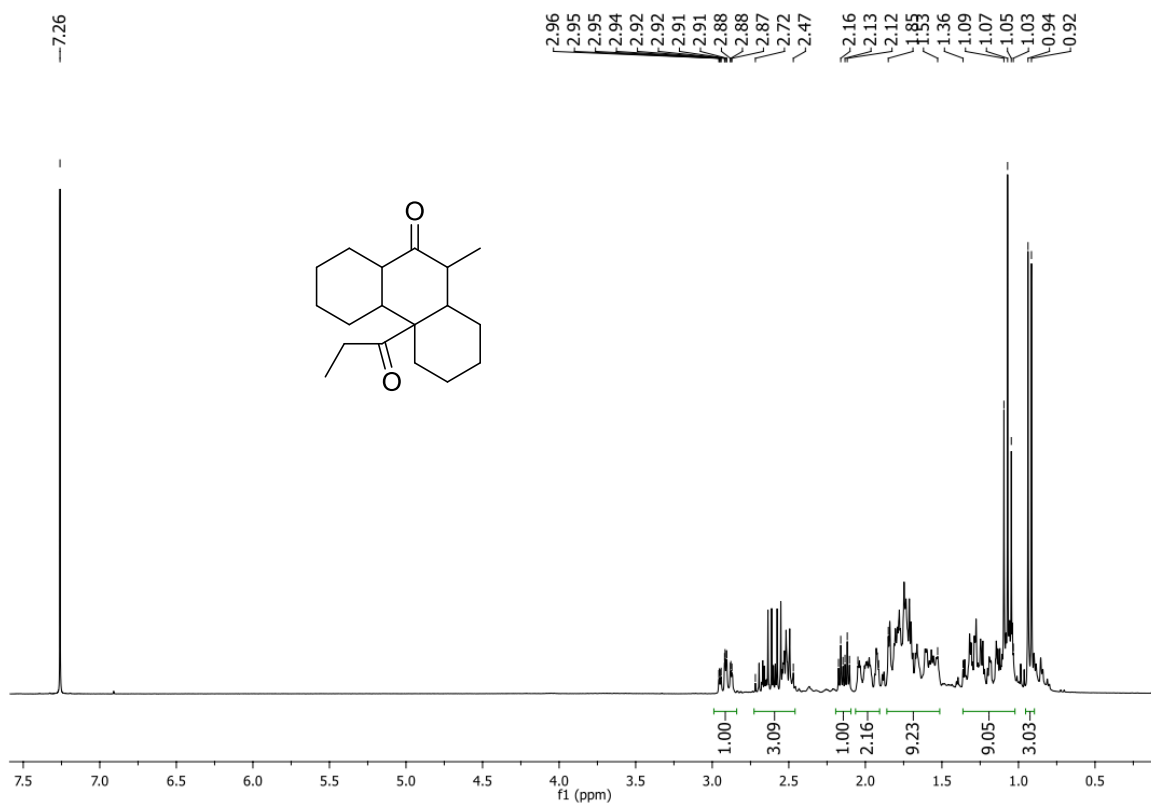




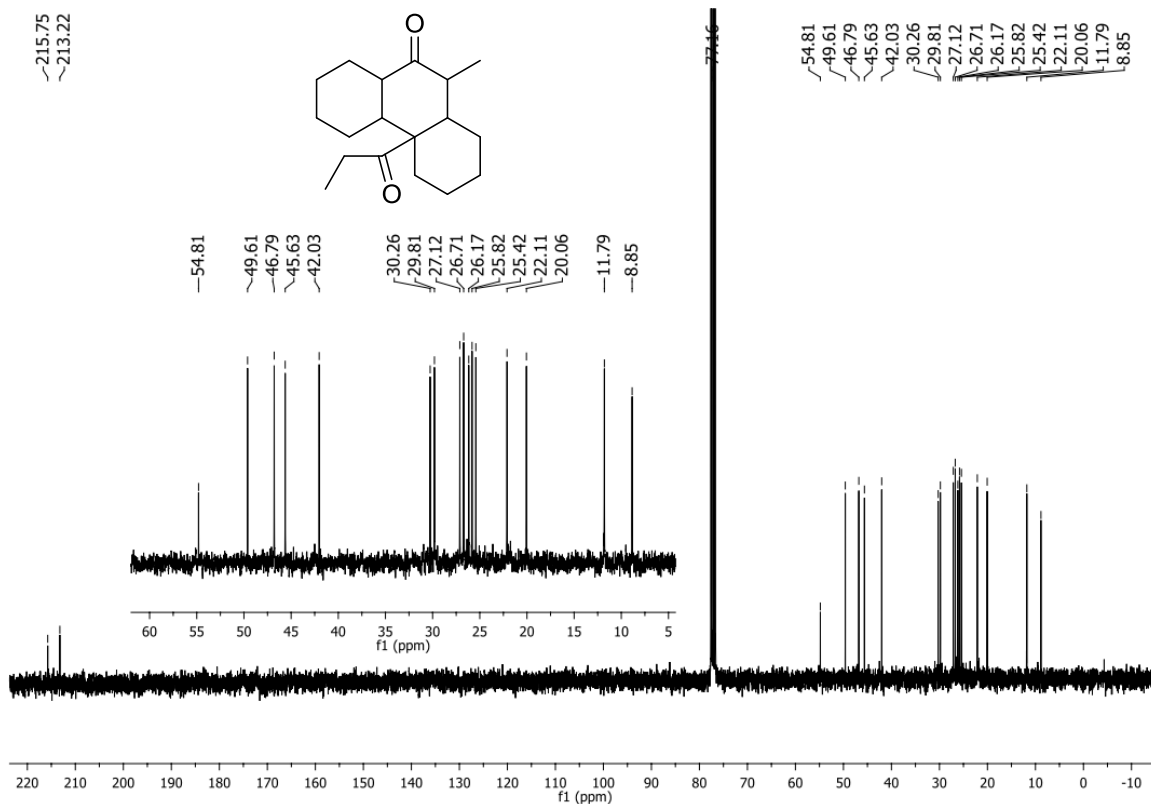
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **144**.



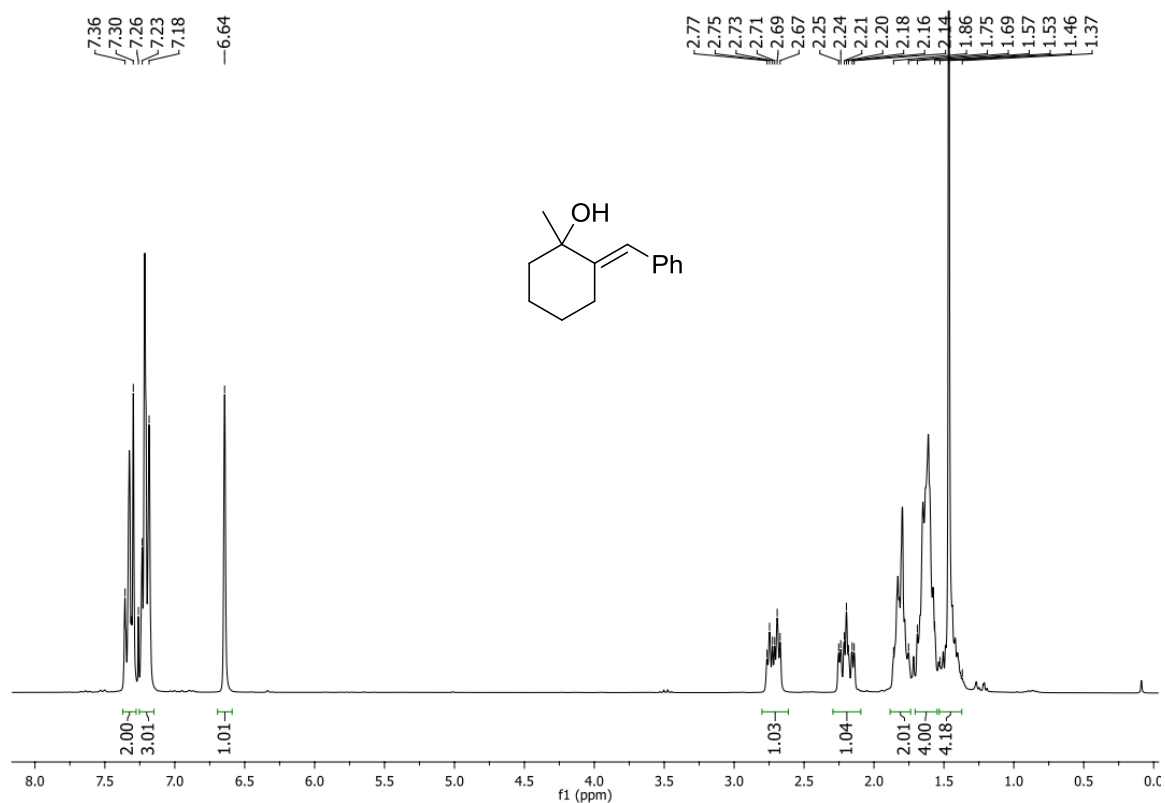
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



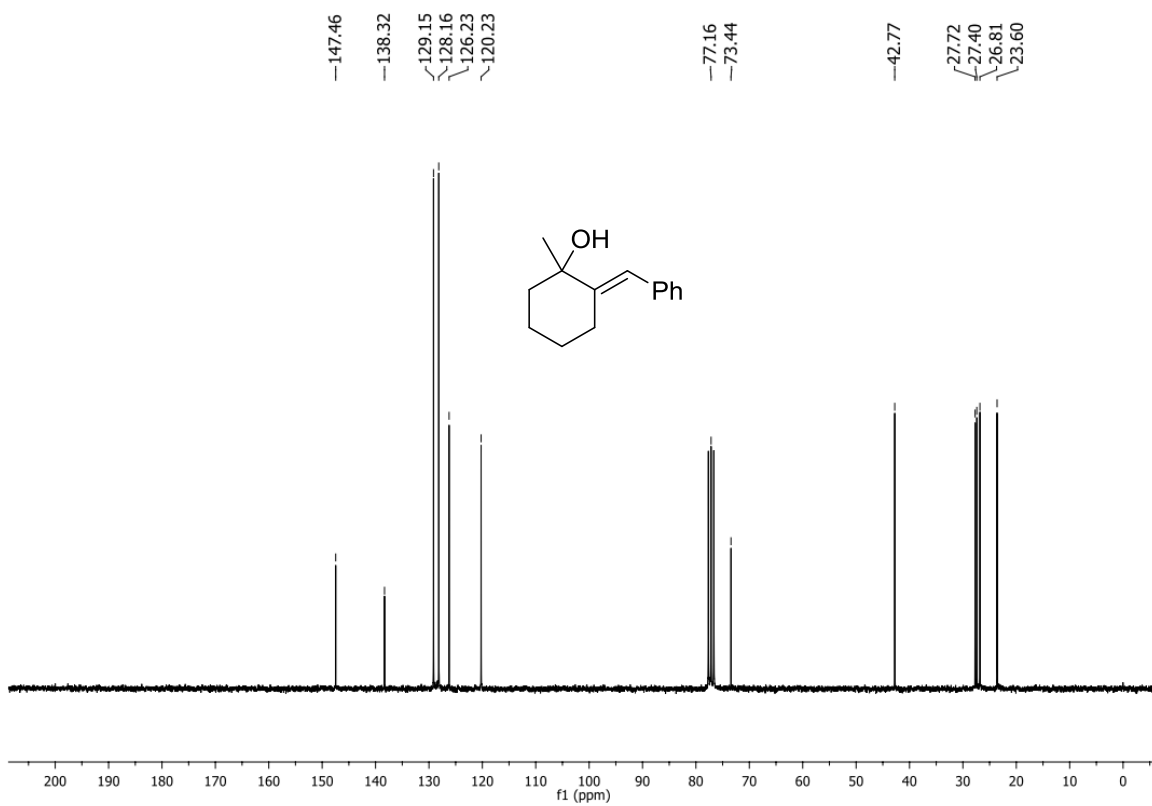
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **158**.



<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **158**.

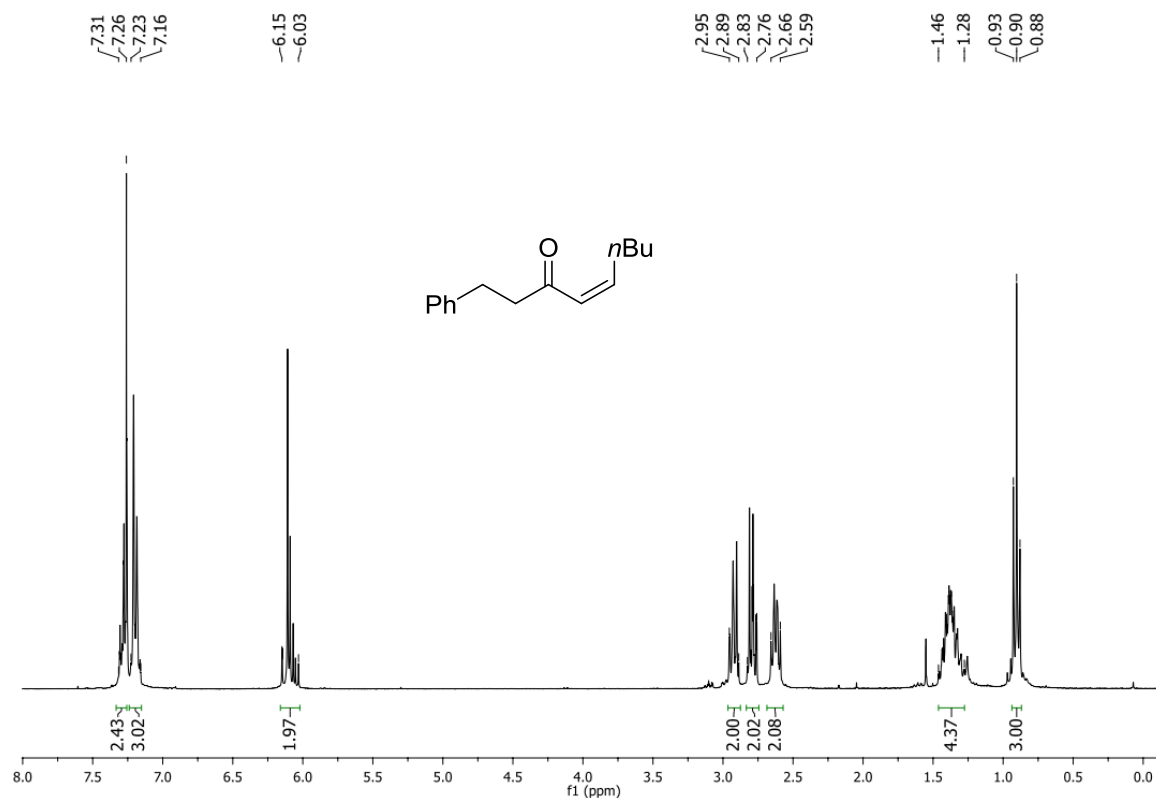


$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **160**.

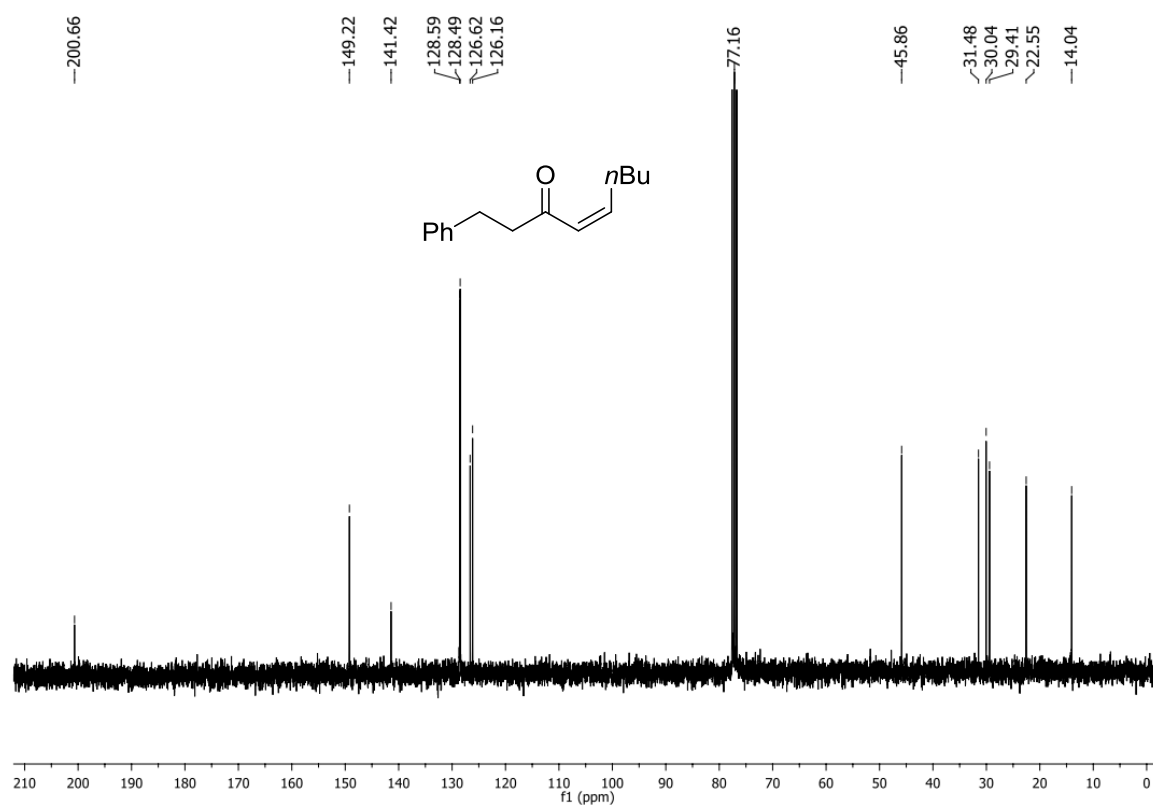


$^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **160**.

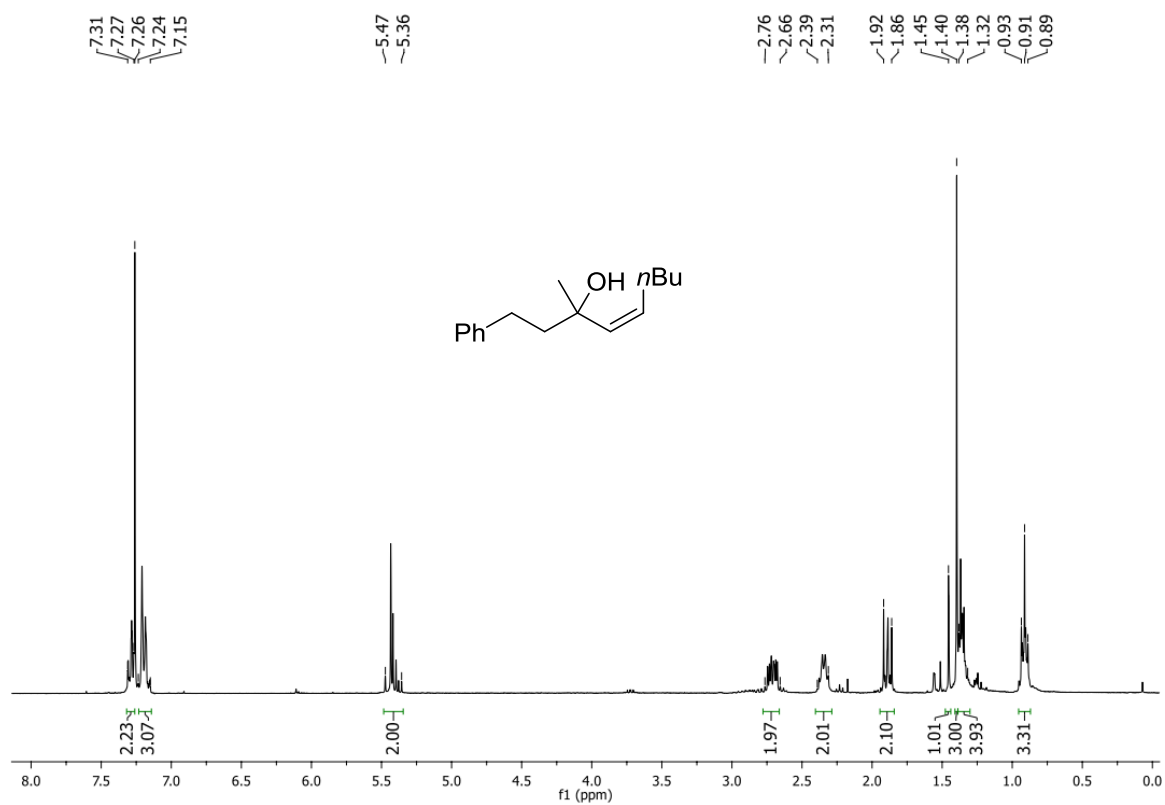




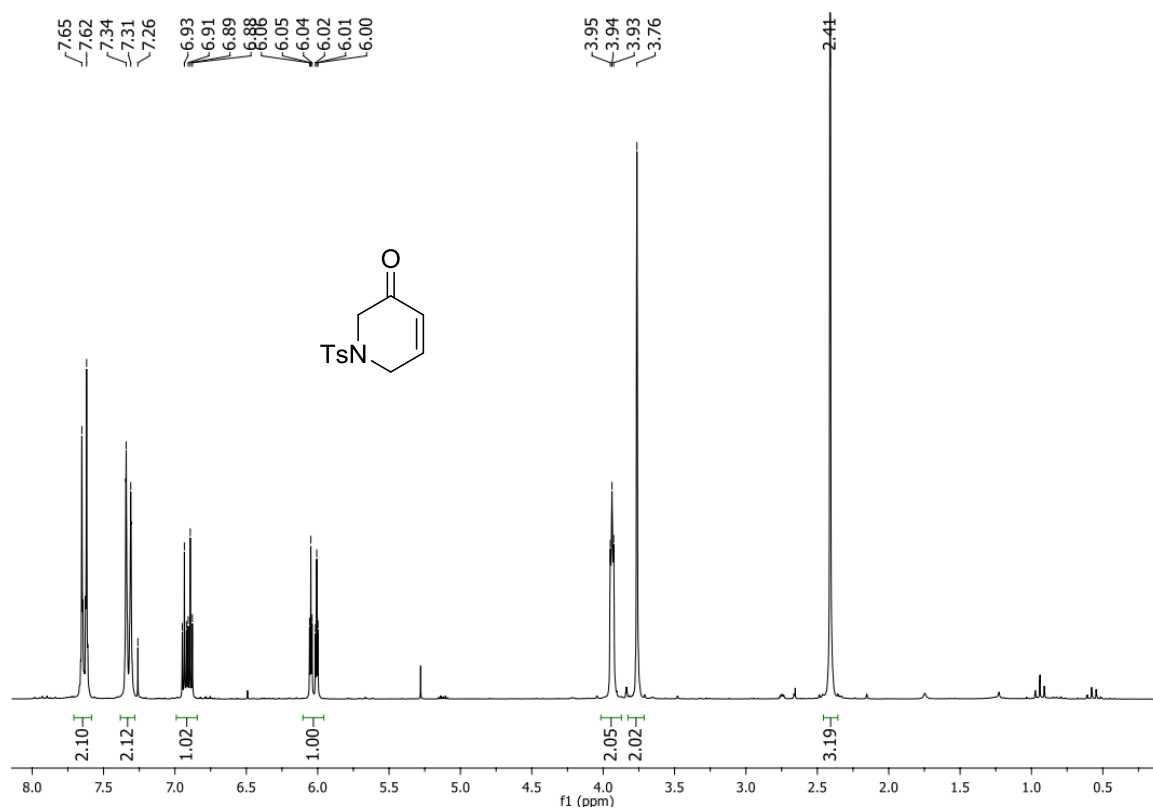
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **171**.



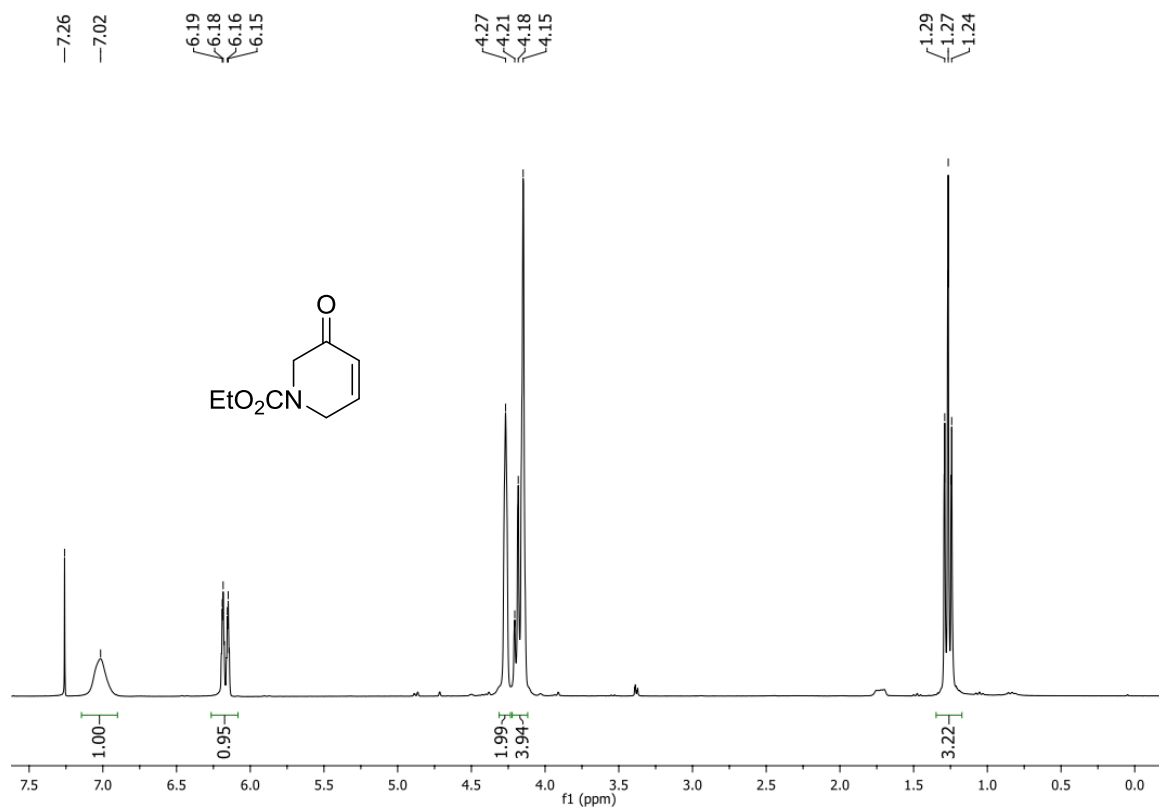
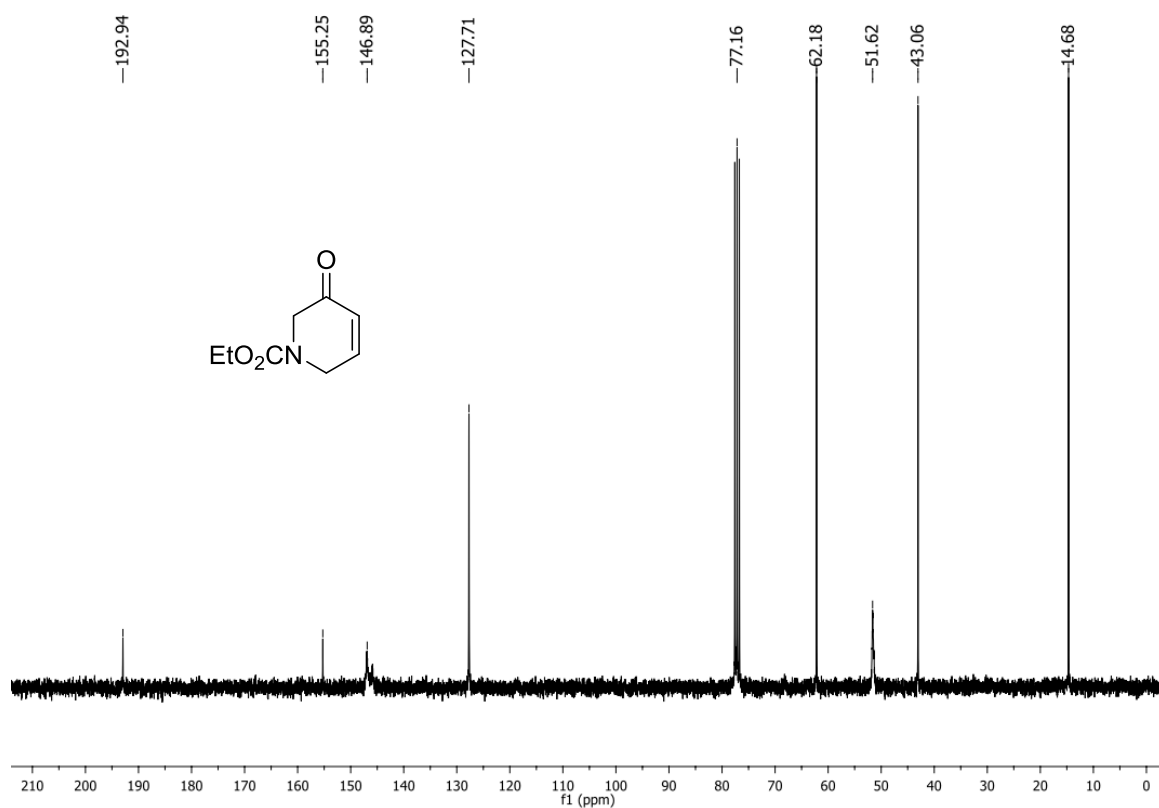
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **171**.



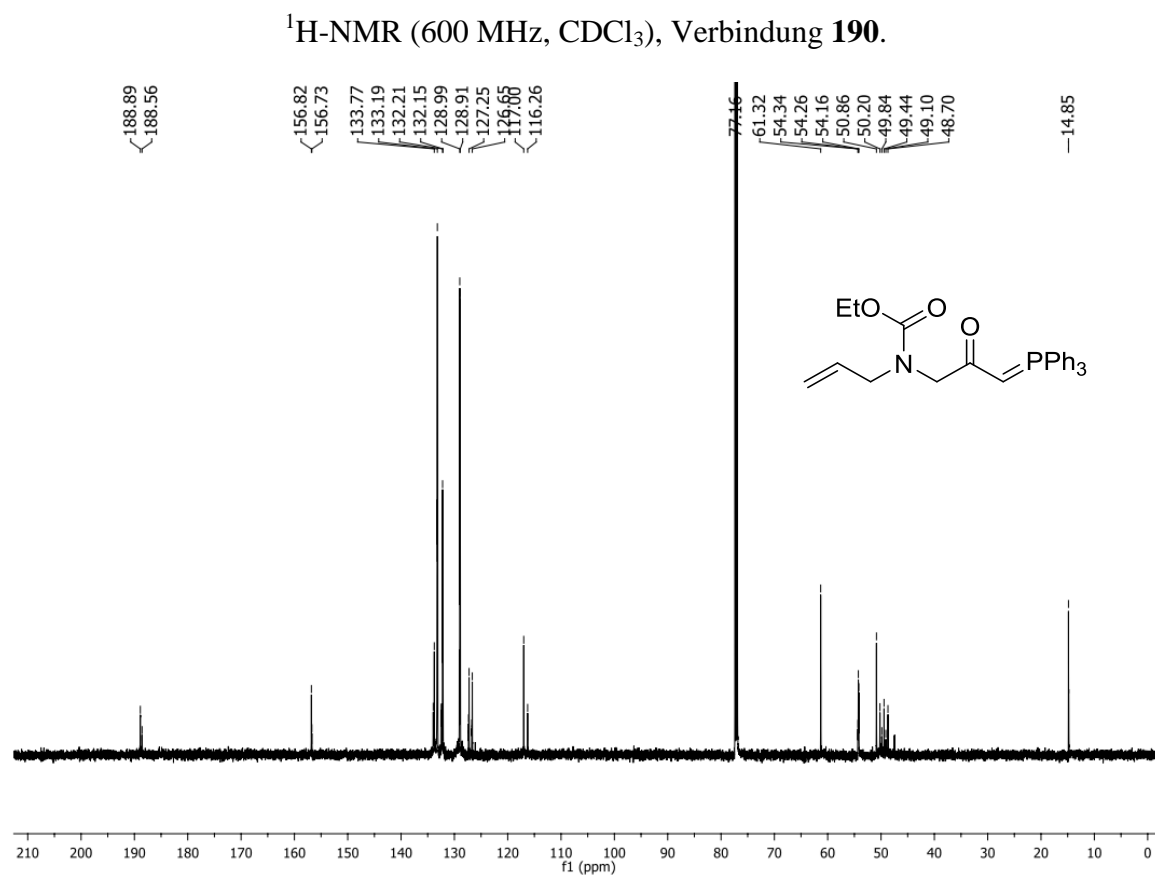
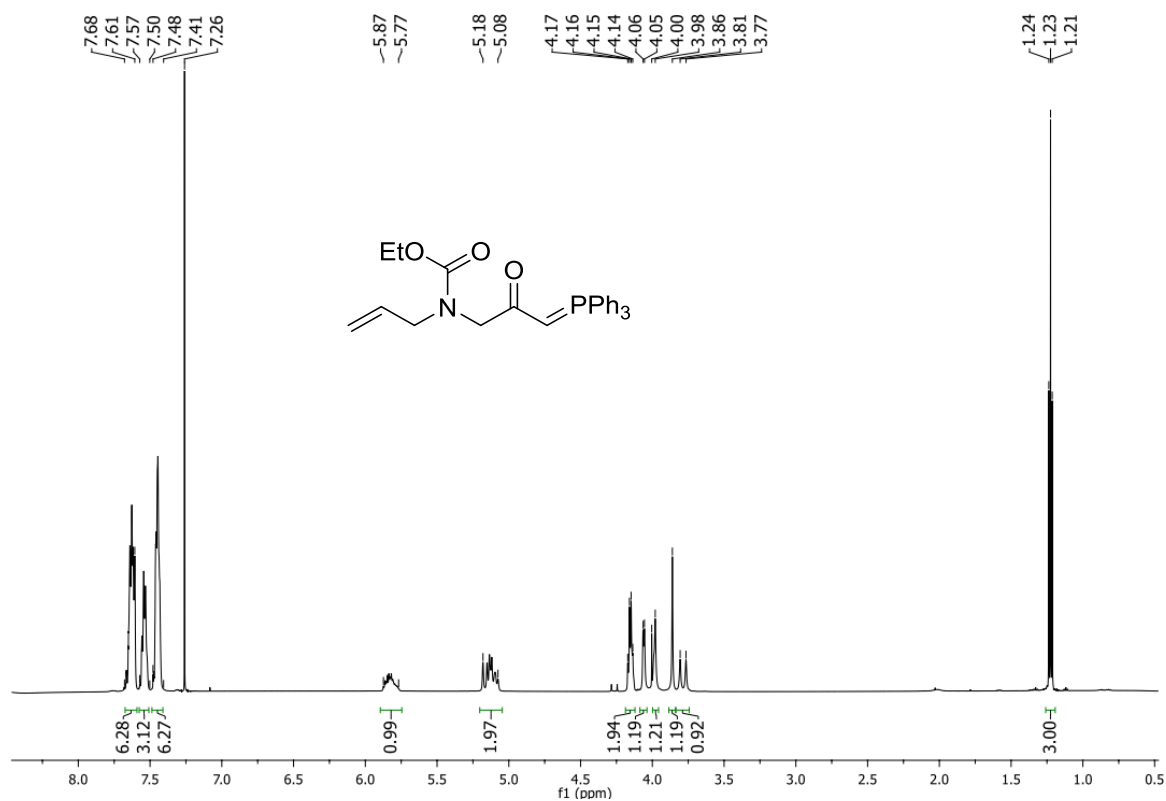
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

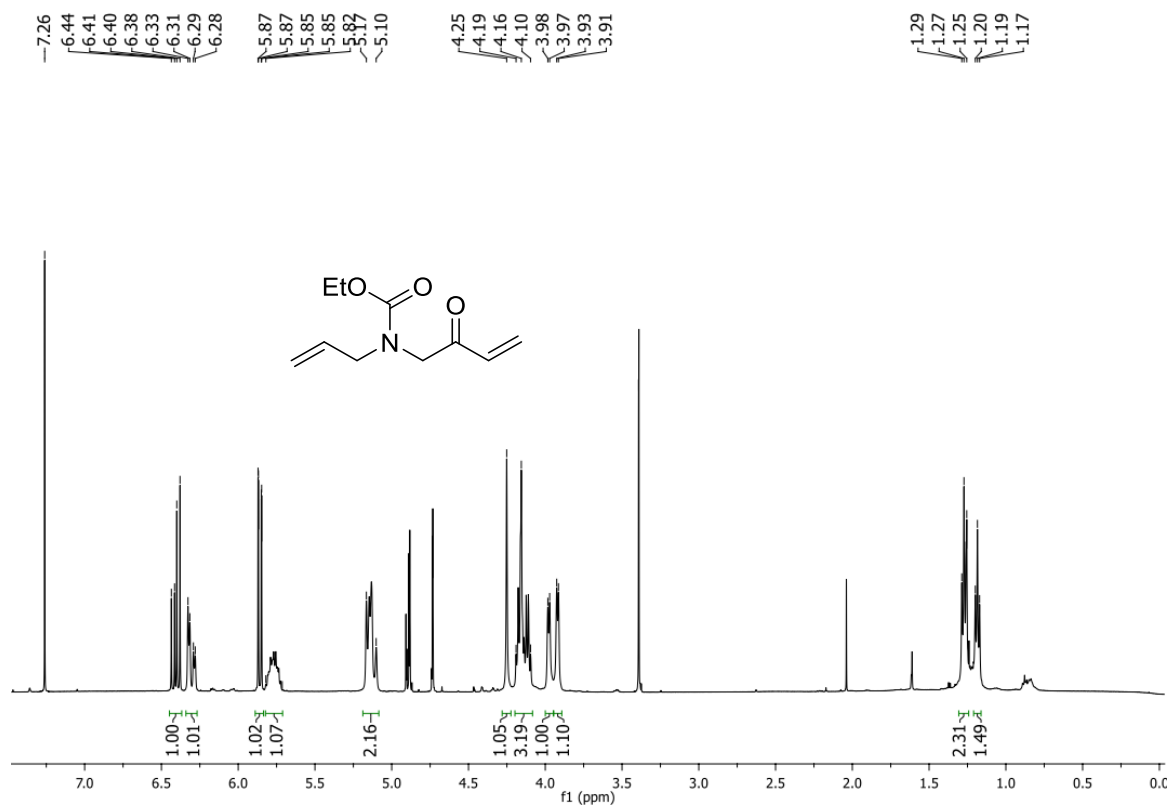


<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **180**.

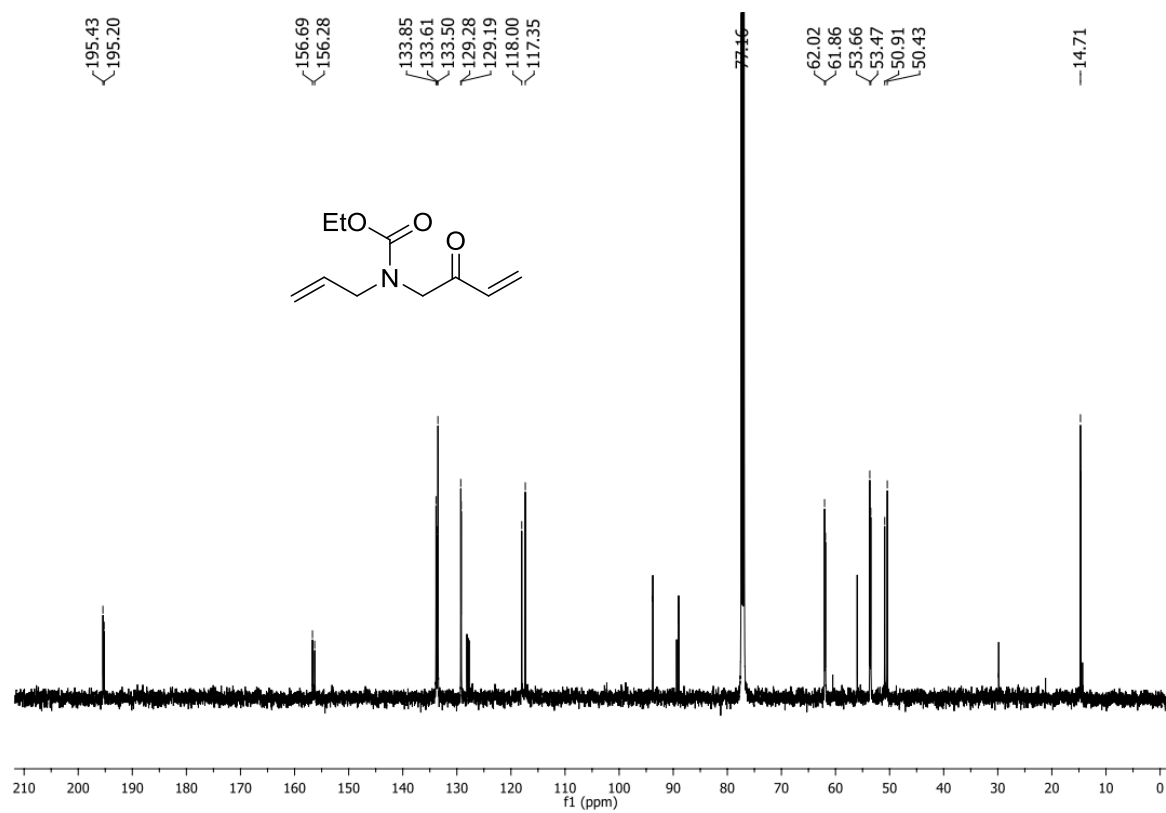
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **181**.<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **181**.

# Anhang



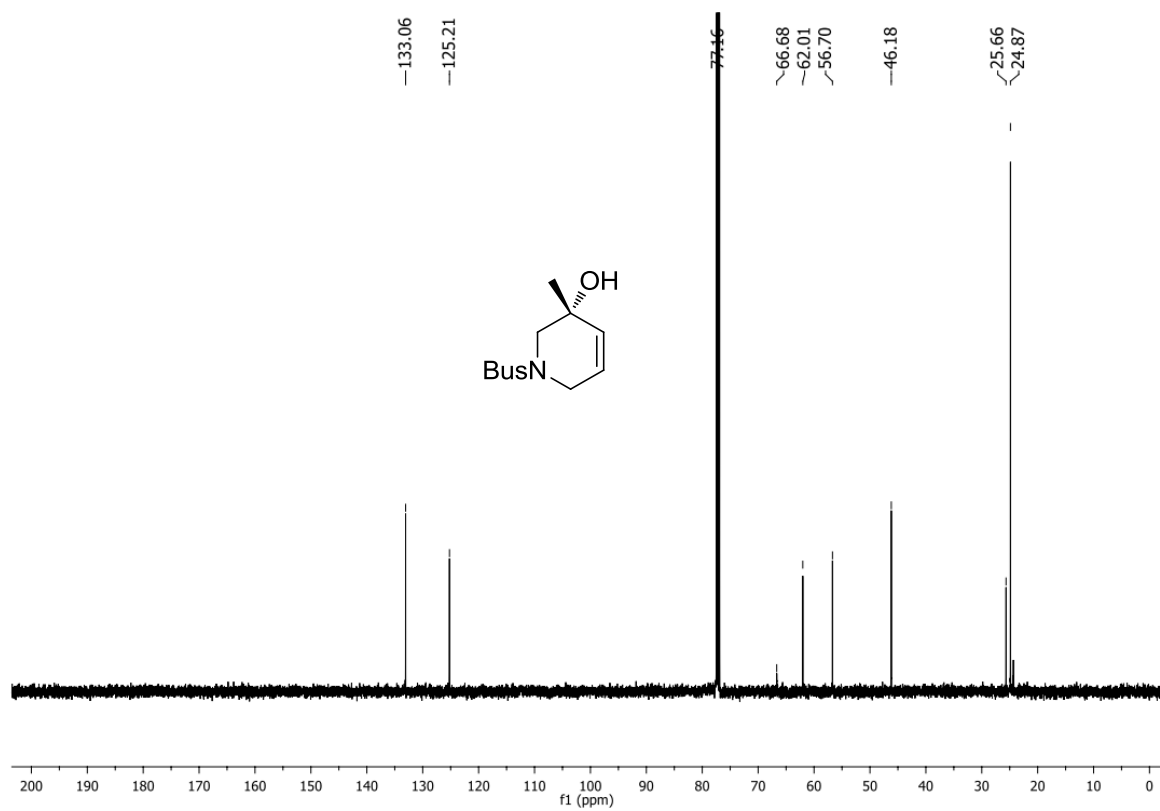
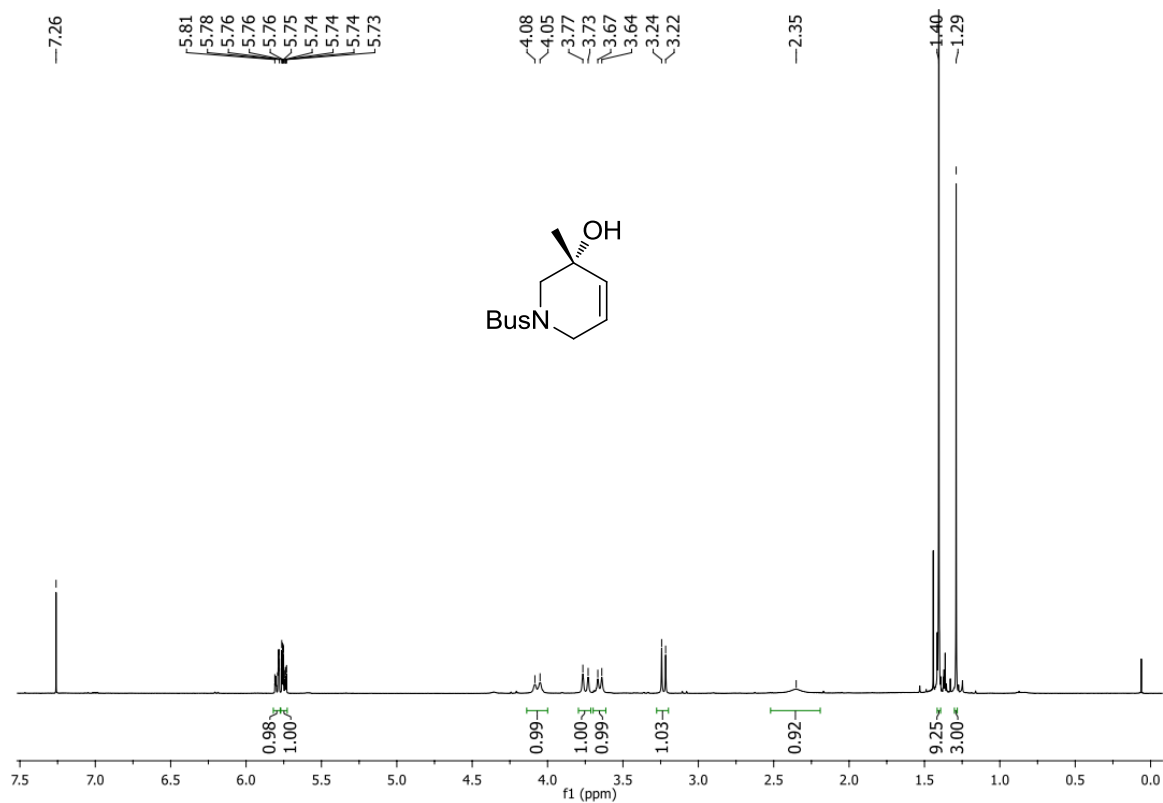


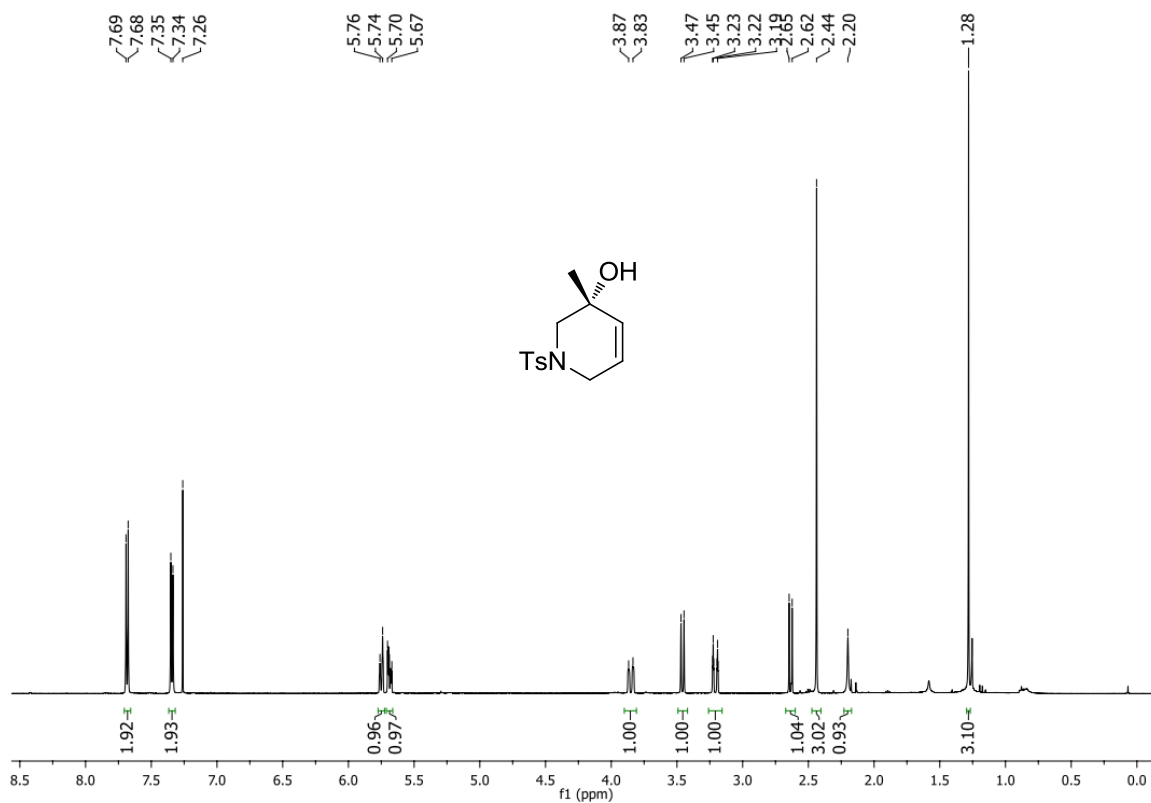
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **191**.



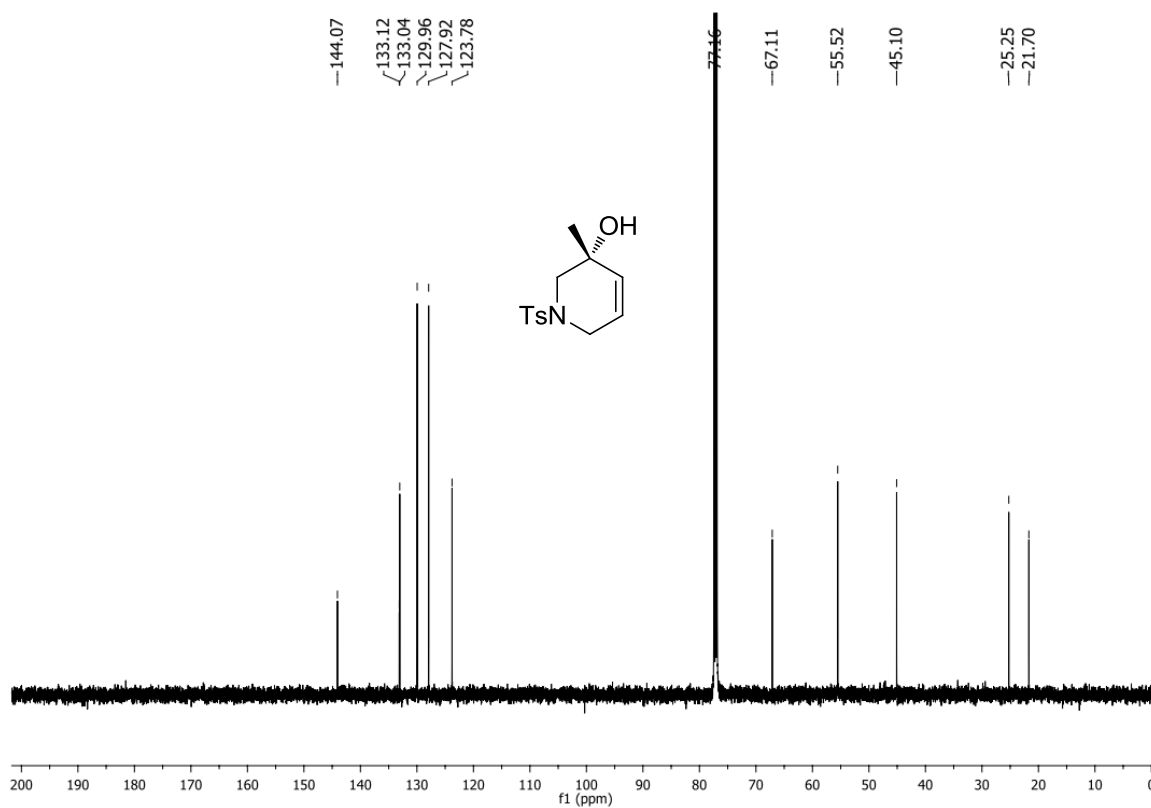
<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **191**.

# Anhang

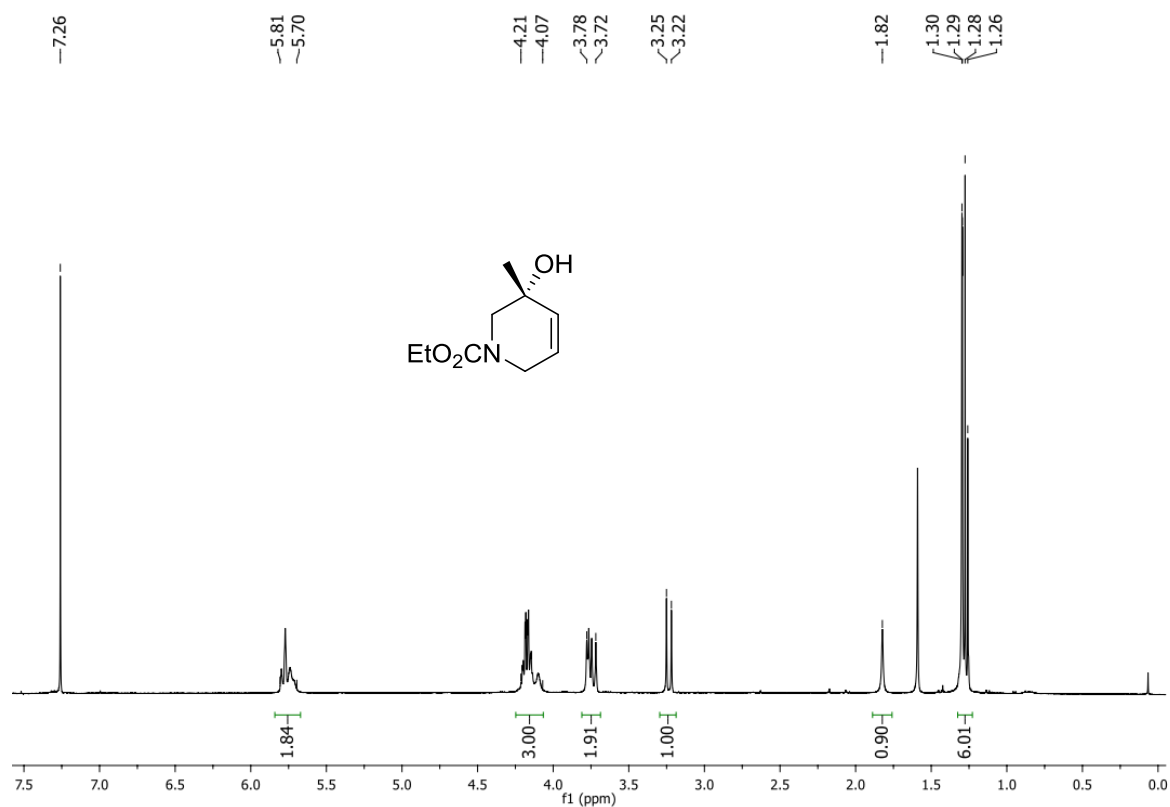




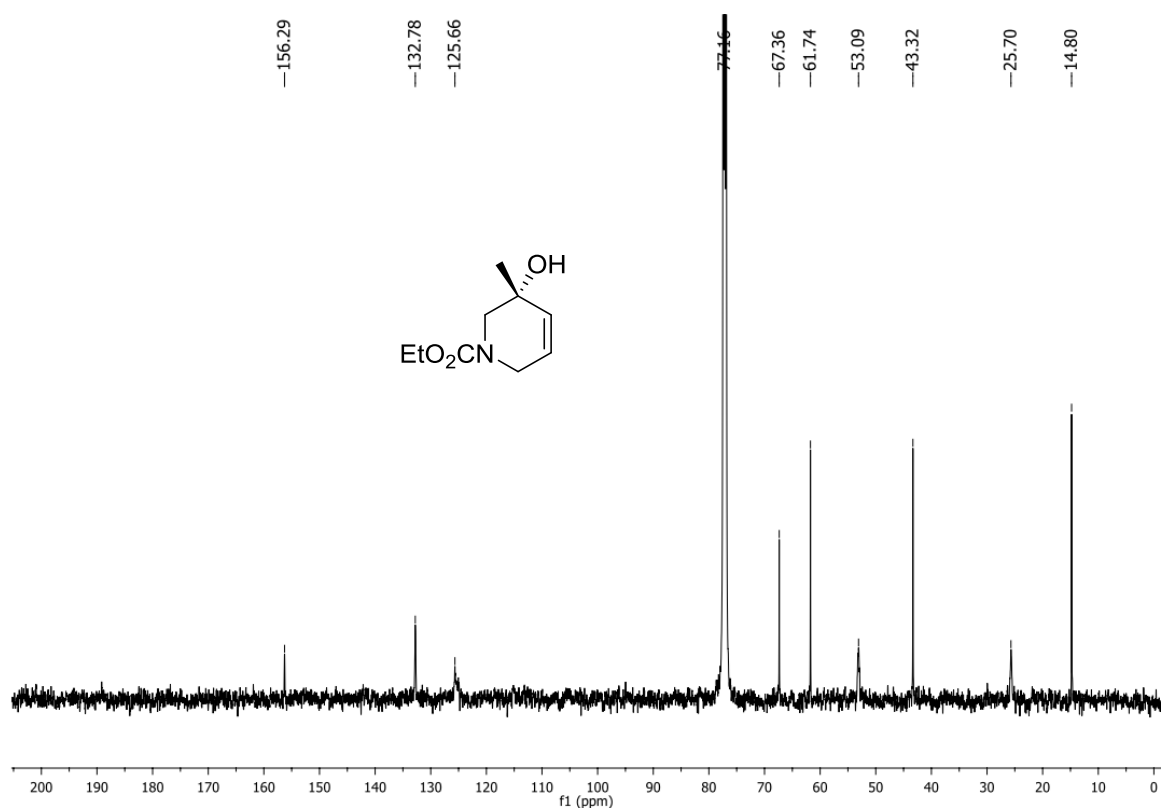
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **197**.



<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **197**.

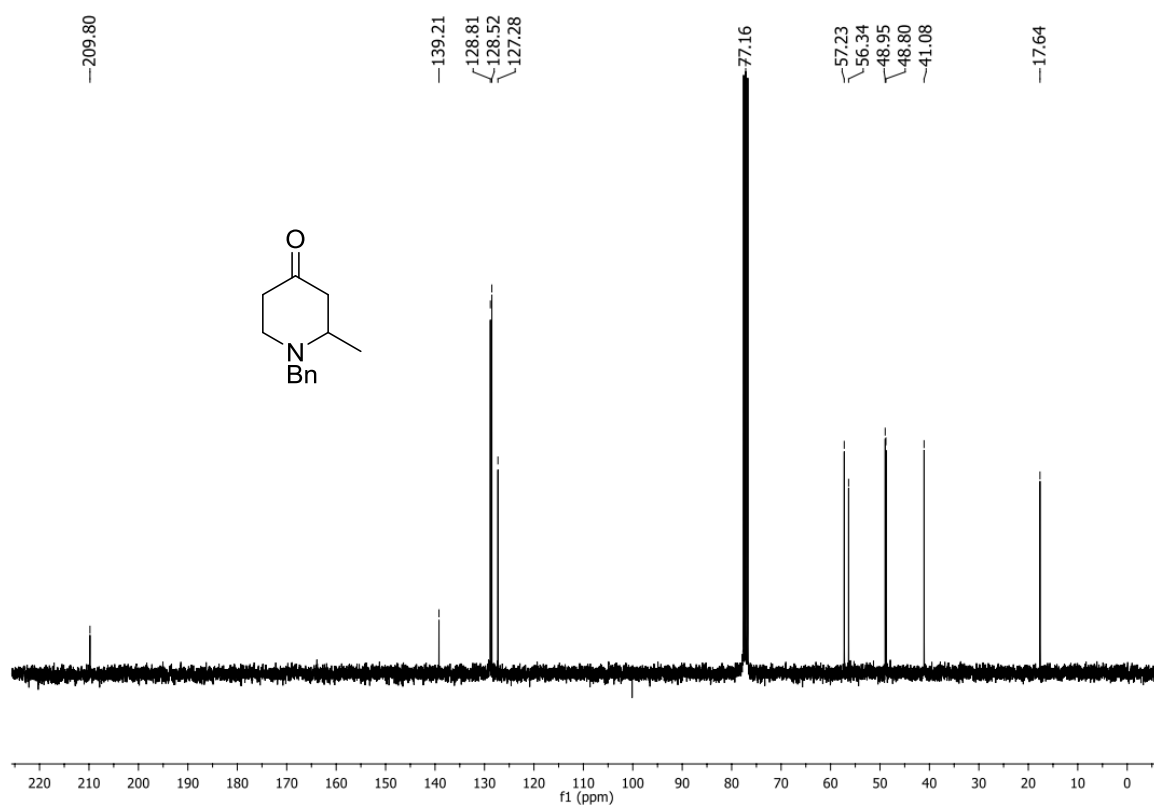
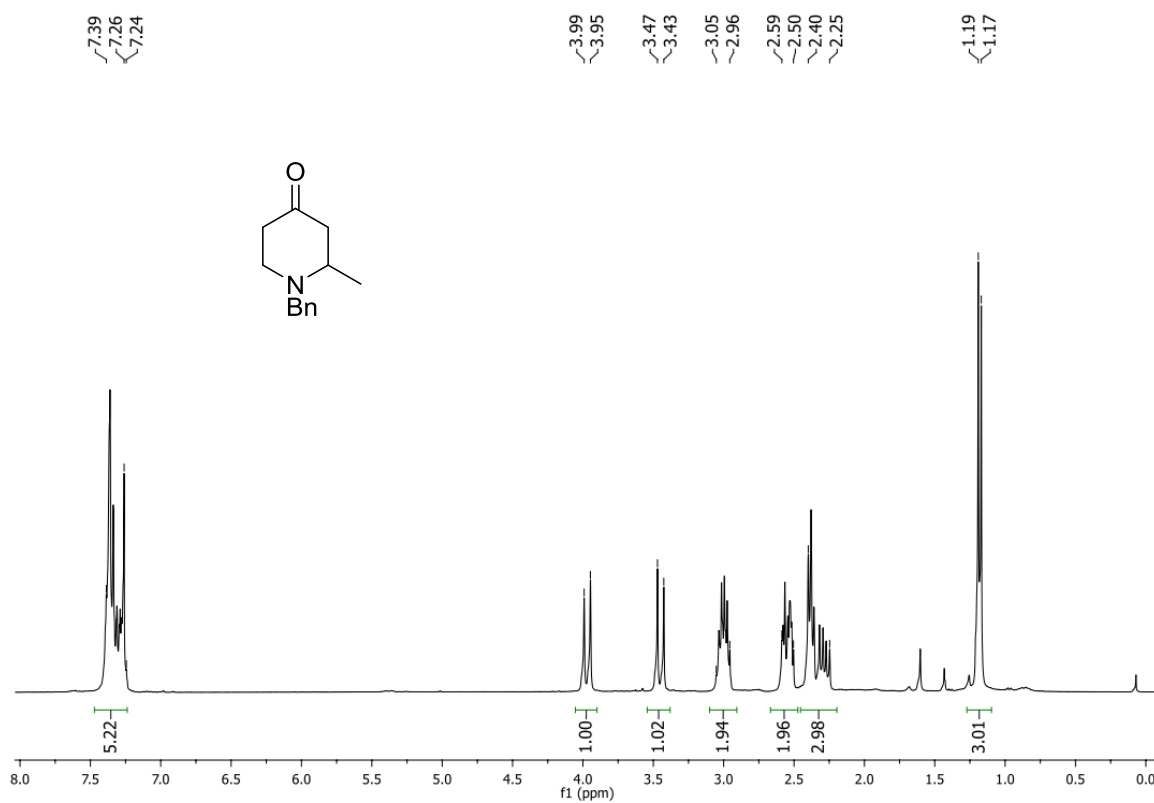


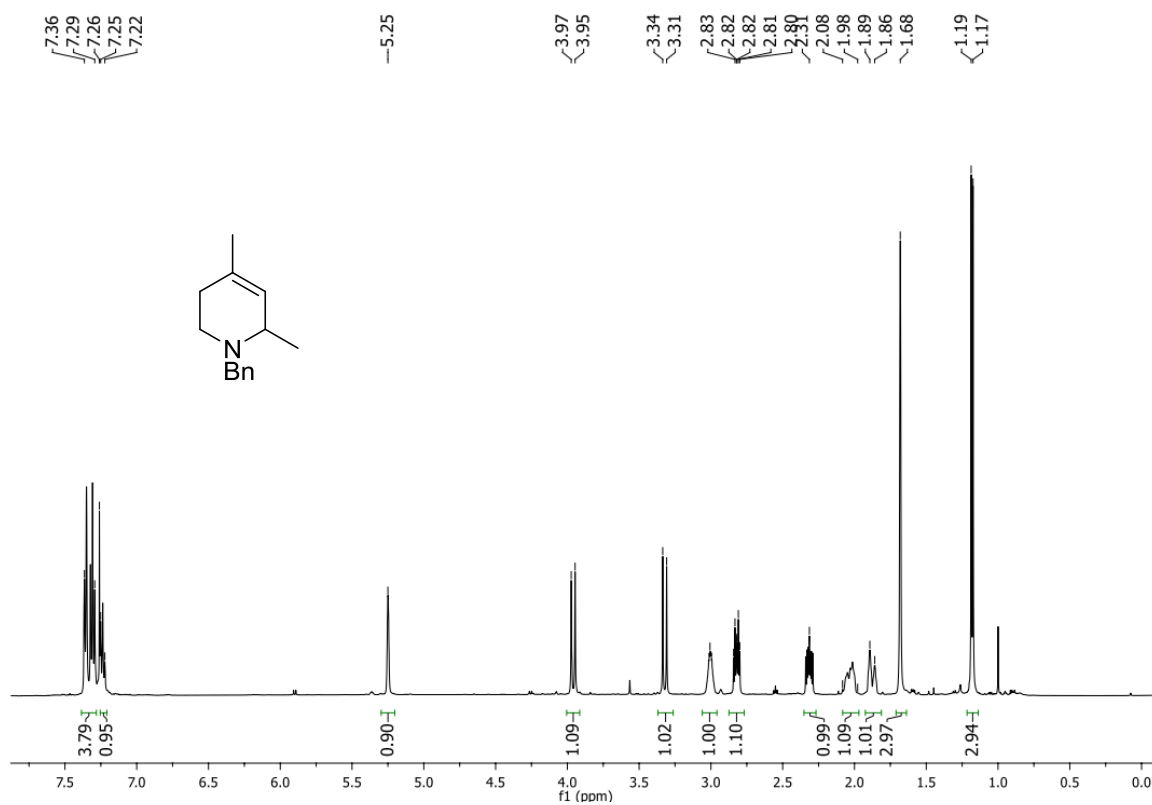
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **198**.



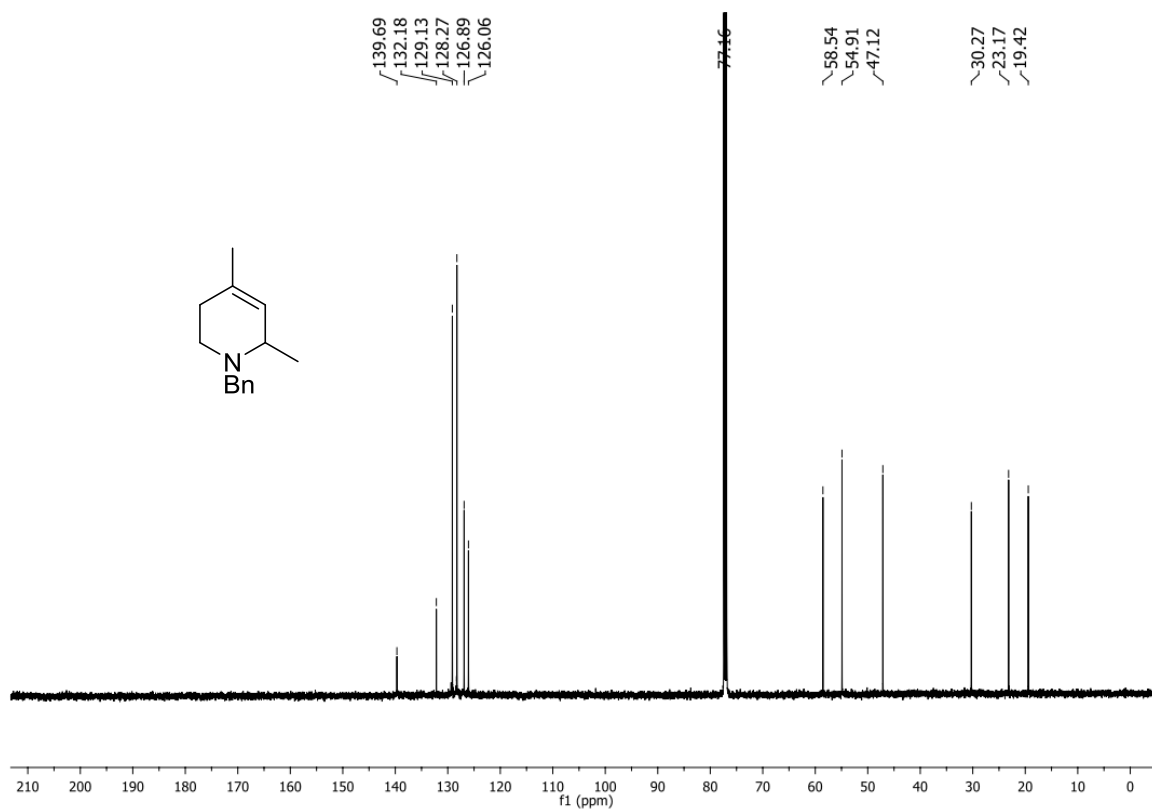
<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **198**.



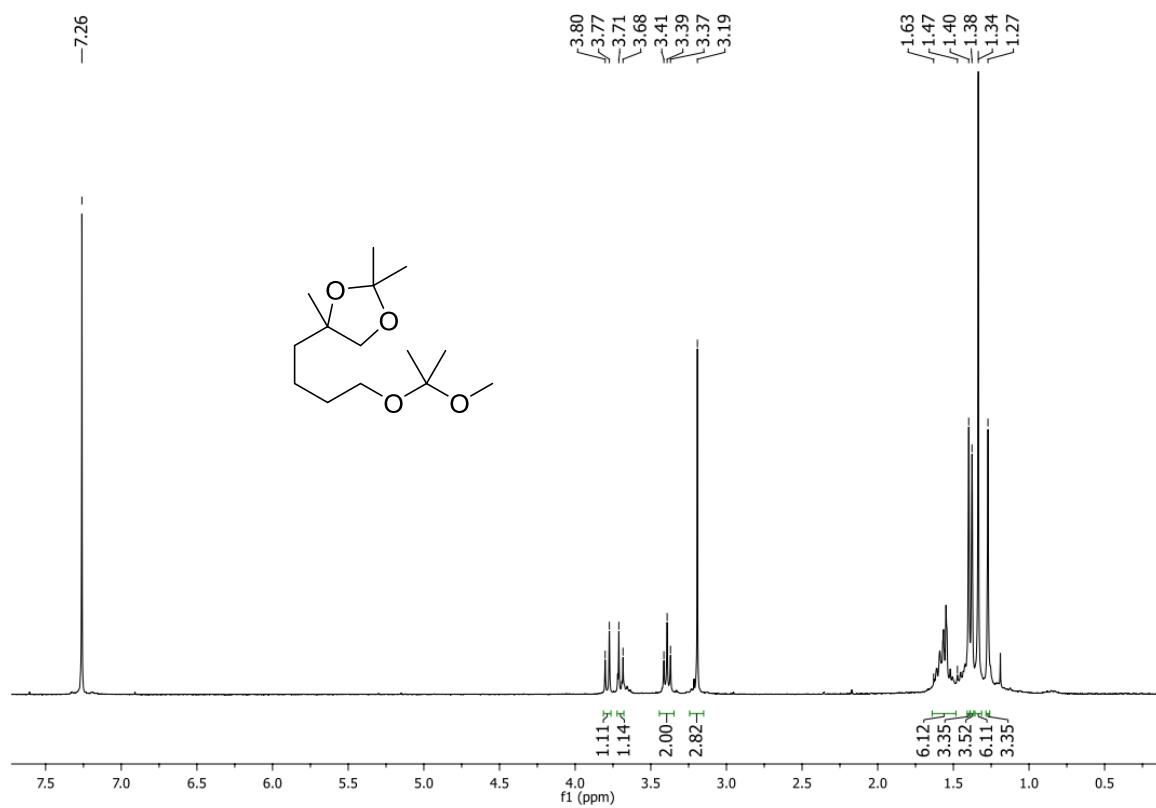




$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **202**.



$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **202**.



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

## II. Kristallographische Daten

Table 1. Crystal data and structure refinement for *cis*-(3*R*,5*S*)-**86**.

### Crystal data

Habitus, colour	block, colourless
Crystal size	0.32 x 0.31 x 0.20 mm <sup>3</sup>
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> Z = 4
Unit cell dimensions	a = 5.7228(4) Å      α = 90°. b = 9.7296(5) Å      β = 90°. c = 19.3240(14) Å      γ = 90°.
Volume	1075.97(12) Å <sup>3</sup>
Cell determination	7237 peaks with Theta 2.1 to 27.9°.
Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O
Formula weight	188.26
Density (calculated)	1.162 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.071 mm <sup>-1</sup>
F(000)	408

### Data collection:

Diffractometer type	STOE IPDS 2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.11 to 26.74°.
Index ranges	-7<=h<=7, -12<=k<=11, -24<=l<=21
Data collection software	STOE WinXpose .X-Area)
Cell refinement software	STOE WinCell .X-Area)
Data reduction software	STOE WinIntegrate .X-Area)

### Solution and refinement:

Reflections collected	9155
Independent reflections	1355 [R(int) = 0.0763]
Completeness to theta = 25.13°	100.0 %
Observed reflections	1138[I>2(I)]
Reflections used for refinement	1355
Absorption correction	None
Flack parameter (absolute struct.)	-0.2(18)
Largest diff. peak and hole	0.176 and -0.110 e.Å <sup>-3</sup>
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SIR2008 (Giacovazzo et al, 2008) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) Diamond 3.2 STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	1355 / 0 / 128
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.949
R index (all data)	wR2 = 0.0688
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0290

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )  
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
O1	0.48750(19)	0.96210(11)	0.74622(6)	0.0301(3)	1
C6	0.0196(2)	0.64660(15)	0.72861(7)	0.0208(3)	1
C3	0.3854(2)	0.85179(15)	0.74384(8)	0.0232(3)	1
C1	0.1091(3)	0.72410(15)	0.66465(8)	0.0215(3)	1
C2	0.3615(3)	0.77273(16)	0.67721(8)	0.0239(3)	1
C5	0.0312(3)	0.73179(15)	0.79491(8)	0.0231(3)	1
C8	0.0851(2)	0.63522(15)	0.60021(7)	0.0223(3)	1
C4	0.2814(3)	0.78532(17)	0.80693(8)	0.0263(3)	1
C9	-0.1078(3)	0.65058(17)	0.55699(8)	0.0272(3)	1
C13	0.2457(3)	0.53242(17)	0.58502(8)	0.0276(3)	1
C10	-0.1398(3)	0.56449(19)	0.50016(8)	0.0321(4)	1
C11	0.0225(3)	0.46327(19)	0.48550(8)	0.0318(4)	1
C7	-0.0506(3)	0.64818(18)	0.85717(8)	0.0295(4)	1
C12	0.2167(3)	0.44826(18)	0.52761(8)	0.0309(4)	1

Table 1. Crystal data and structure refinement for **196**.

Crystal data

Habitus, colour	prism, colourless
Crystal size	0.256 x 0.076 x 0.064 mm <sup>3</sup>
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> Z = 4
Unit cell dimensions	a = 5.6667(7) Å                      α = 90°.
	b = 11.2823(16) Å                      β = 90°.
	c = 19.181(3) Å                      γ = 90°.
Volume	1226.3(3) Å <sup>3</sup>
Cell determination	2852 peaks with Theta 3.6 to 27.3°.
Empirical formula	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N O <sub>3</sub> S
Formula weight	233.32
Density (calculated)	1.264 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.253 mm <sup>-1</sup>
F(000)	504

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.094 to 27.456°.
Index ranges	-7<=h<=7, -13<=k<=14, -24<=l<=21
Data collection software	BRUKER APEX II
Cell refinement software	SAINT V8.27B (Bruker AXS Inc., 2012)
Data reduction software	SAINT V8.27B (Bruker AXS Inc., 2012)

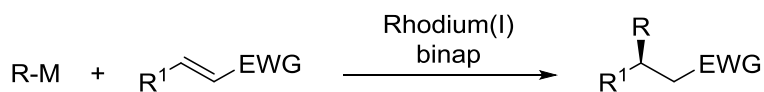
Solution and refinement:

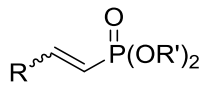
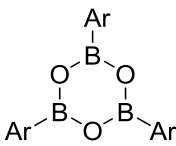
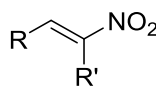
Reflections collected	6505
Independent reflections	2798 [R(int) = 0.0403]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Observed reflections	2434[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	2798
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.98 and 0.90
Flack parameter (absolute struct.)	0.10(6)
Largest diff. peak and hole	0.278 and -0.301 e.Å <sup>-3</sup>
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Treatment of hydrogen atoms	CH calc., riding model, OH located
Programs used	XS (Sheldrick, 2008) SHELXL-2012 (Sheldrick, 2012) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	2798 / 0 / 143
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.052
R index (all data)	wR2 = 0.0844
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0373

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )  
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C2	0.7247(5)	0.5103(2)	0.71974(14)	0.0165(6)	1
C3	0.6711(5)	0.5286(3)	0.64224(15)	0.0197(6)	1
C4	0.7744(6)	0.6446(3)	0.61991(16)	0.0231(7)	1
C5	0.8226(5)	0.7312(3)	0.66381(15)	0.0228(7)	1
C6	0.7820(5)	0.7245(2)	0.74075(15)	0.0187(6)	1
C7	0.4073(5)	0.5244(3)	0.62686(16)	0.0279(7)	1
C8	0.5863(5)	0.5766(2)	0.90124(14)	0.0165(6)	1
C9	0.7457(5)	0.6791(3)	0.92261(16)	0.0240(7)	1
C10	0.3832(5)	0.5608(3)	0.95308(15)	0.0245(7)	1
C11	0.7266(5)	0.4622(3)	0.89378(15)	0.0231(7)	1
N1	0.6532(4)	0.6160(2)	0.75874(11)	0.0152(5)	1
O1	0.7908(4)	0.4382(2)	0.60315(11)	0.0275(5)	1
O2	0.3522(3)	0.72833(16)	0.82325(11)	0.0191(4)	1
O3	0.2951(3)	0.51470(17)	0.80103(10)	0.0185(4)	1
S1	0.45095(11)	0.61092(6)	0.81788(3)	0.01359(16)	1

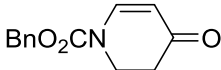
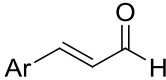
## III. Tabelle: Rhodium/binap-katalysierte 1,4-Additionen



Eintrag	Katalysator	Substrat	Nukleophil „R-M“	Bemerkungen
<b>1</b> <sup>[35a]</sup>	Rh(acac)(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> / binap	cyclische und acyclische Enone	AlkenylB(OH) <sub>2</sub> ArB(OH) <sub>2</sub>	bis zu 97% <i>ee</i> bei 100 °C
<b>2</b> <sup>[242]</sup>	Rh(acac)(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> / binap	cyclische und acyclische Enone	AlkenylB(OR) <sub>2</sub>	aus Alkinen und Catechol- boran
<b>3</b> <sup>[243]</sup>	Rh(acac)(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> / binap	cyclische und acyclische Enone	Li[ArB(OMe) <sub>3</sub> ]	<i>in situ</i> aus ArBr generiert
<b>4</b> <sup>[244]</sup>	Rh(acac)(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> / binap	Alkenylphospho- nate 	(ArBO) <sub>3</sub> 	
<b>5</b> <sup>[245]</sup>	Rh(acac)(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> / binap	α,β-ungesättigte Ester/Lactone	ArB(OH) <sub>2</sub> <sup>[245]</sup> Li[ArB(OMe) <sub>3</sub> ] <sup>[245a]</sup> PhB(OR) <sub>2</sub> <sup>[245b]</sup>	
<b>6</b> <sup>[246]</sup>	Rh(acac)(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> / binap	Nitroalkene 	AlkenylB(OH) <sub>2</sub> ArB(OH) <sub>2</sub>	bis zu 99% <i>ee</i> bis zu 9:1 <i>dr</i>
<b>7</b> <sup>[247]</sup>	Rh(acac)(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> / binap	α,β-ungesättigte Amide	ArB(OH) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> als Additiv
<b>8</b> <sup>[103]</sup>	[Rh(binap)OH] <sub>2</sub>	cyclische und acyclische Enone, α,β-ungesättigtes Lacton	ArB(OH) <sub>2</sub> (ArBO) <sub>3</sub>	Mechanismus -Aufklärung; erstmalig T << 100 °C
<b>9</b> <sup>[248]</sup>	[Rh(binap)OH] <sub>2</sub>	cyclische und acyclische Enone	ArTi(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	Isolierung als Silylenolether



# Anhang

<b>10</b> <sup>[249]</sup>	[Rh(cod) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> / binap	cyclische und acyclische Enone	AlkenylBF <sub>3</sub> K ArylBF <sub>3</sub> K	stabile R-M
<b>11</b> <sup>[250]</sup>	[Rh(cod)(MeCN) <sub>2</sub> ]- BF <sub>4</sub> / binap	cyclische und acyclische Enone, α,β-ungesättigte Ester/ Lactone/ Amide	AlkenylSi(OR) <sub>3</sub> ArylSi(OR) <sub>3</sub>	
<b>12</b> <sup>[251]</sup>	[Rh(cod)(MeCN) <sub>2</sub> ]- BF <sub>4</sub> / binap	cyclische und acyclische Enone	AlkenylZrCp <sub>2</sub> Cl	aus Alkinen und Schwartz- Reagenz
<b>13</b> <sup>[109,252]</sup>	[Rh(binap)Cl] <sub>2</sub>	cyclische und acyclische Enone, Dihydropyridon 	ArZnCl	
<b>14</b> <sup>[253]</sup>	[Rh(binap)Cl] <sub>2</sub>	Arylenale 	ArZnCl	SiMe <sub>3</sub> Cl benötigt
<b>15</b> <sup>[254]</sup>	[Rh(cod)Cl] <sub>2</sub> /binap	Cyclohex-2-enon	PhInCl <sub>2</sub>	nur 40% <i>ee</i>
<b>16</b> <sup>[61]</sup>	[Rh(cod)Cl] <sub>2</sub> /binap	cyclische und acyclische Enone	AlkenylZrCp <sub>2</sub> Cl	Abfang als Silylenolether

# IV. Tabelle: $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopische Daten literaturbekannter und selbst detektierter Rhodium/binap-Komplexe

Einträge ohne Literaturangabe entstammen den eigenen Experimenten.

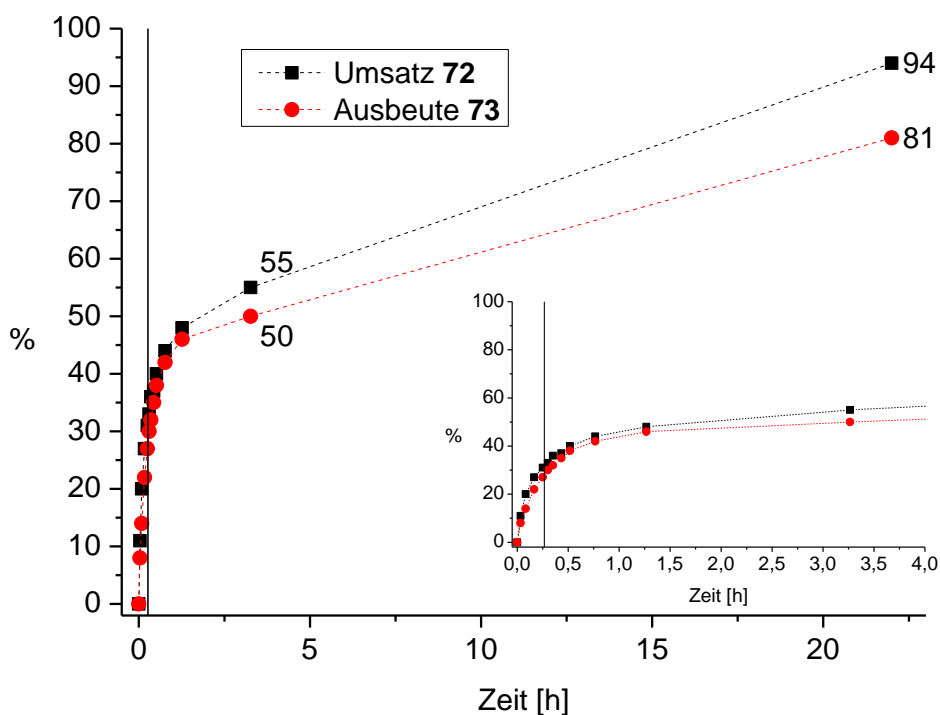
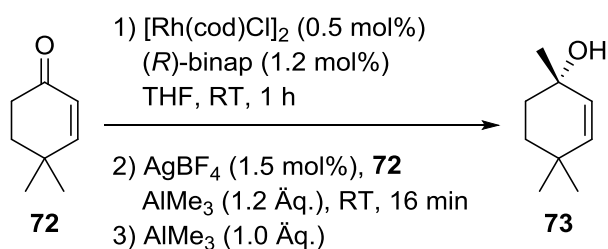
Verbindung	LM	Mult.	Verschiebung [ppm]	Kopplungskonstante [Hz]	Lit.
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$	THF	d	49.1	195.7	
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$	$\text{C}_6\text{D}_6$	d	49.7	197	[103]
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$	$\text{C}_6\text{D}_6$	d	50.0	196	[116]
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}]_2$	$\text{C}_6\text{D}_6$	d	50	195	[255]
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{OH}]_2$	THF	d	55.0	186	[103]
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{OH}]_2$	$\text{C}_6\text{D}_6$	d	55.2	185	[103]
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{OH}]_2$	THF	d	55.4	190.2	
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{OMe}]_2$	THF	d	54.6	185.7	
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{OtBu}]_2 + \text{K}^+$	THF	d	54.6	185.6	
$[\text{Rh}(\text{binap})(\eta^1\text{-Na-Enolat})]_2$	THF	d	54.0	187.3	
$[\text{Rh}(\text{binap})(\eta^1\text{-K-Enolat})]_2$	THF	d	54.6	185.5	
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{I}]_2$	$\text{C}_6\text{D}_6$	d	47.4	190	[116]
$[\text{Rh}(\text{binap})\text{H}]_2$	$(\text{CHCl}_2)_2$	d	38.5	147.1	[117]
$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{binap})]\text{BF}_4$	THF	d	26.1	146.4	
$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{binap})]\text{BF}_4$	$\text{CD}_3\text{OD}$	d	26.3	147	[256]
$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{binap})]\text{BF}_4$	$\text{CDCl}_3$	d	26.8	145	[116]
$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{binap})]\text{BF}_4$	$(\text{CHCl}_2)_2$	d	25.8	145.6	[117]
$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{binap})]\text{BF}_4$	$\text{CD}_3\text{OD}$	d	25.7	145.8	[118]
$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{binap})]\text{BF}_4$	$\text{CD}_3\text{OD}$	d	26.2	156.5	[118]
$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{binap})]\text{OTf}$	$\text{CD}_3\text{OD}$		25.7	144.7	[129]
$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{binap})]\text{OTf}$	$\text{CD}_3\text{OD}$		26.1	156.8	[129]
$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{binap})]\text{ClO}_4$	$\text{CD}_3\text{OD}$	d	25.1	156.3	[30b]
$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{binap})]\text{BArF}$	$\text{CD}_3\text{OD}$		25.7	146.3	[129]
$[\text{Rh}(\text{binap})_2]\text{BF}_4$	THF	d	25.9	138.2	
$[\text{Rh}(\text{binap})_2]\text{ClO}_4$	Aceton	d	24.5	138.5	[30a]

# Anhang

[Rh(binap)(thf) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	THF	d	53.9	207.2	
[Rh(binap)(thf) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	d <sub>8</sub> -THF	d	54.2	207.5	[128]
[Rh(binap)(acetone) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	d <sub>6</sub> -Acetone	d	53.4	200.9	[128]
[Rh(binap)(MeOH) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	CD <sub>3</sub> OD	d	55.1	205.8	[128]
[Rh(binap)(MeOH) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> ClO <sub>4</sub>	CD <sub>3</sub> OD	d	53.1	206	[257]
[Rh(binap)(η <sup>6</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	d	42.5	203.4	[130]
[Rh(binap)(η <sup>6</sup> -toluol)] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	d	42.6	203.2	[130]
[Rh(binap)(η <sup>6</sup> -C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	d	43.5	204	
[Rh(binap)(PPh <sub>3</sub> )Cl]	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	ddd	29.6	375, 143, 36	[103]
		ddd	31.9	375, 144, 43	
		ddd	50.6	185, 44, 36	
[Rh(binap)(PPh <sub>3</sub> )Ph]	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	ddd	29.5	324, 178, 39	[103]
		ddd	32.8	324, 170, 30	
		ddd	35.4	121, 39, 30	
[Rh <sub>2</sub> (binap) <sub>2</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /	d	46.4	199.2	[258]
	CD <sub>3</sub> OD				
[Rh(binap-O)(cod)] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	CDCl <sub>3</sub> (?)	s	42.9		[259]
		d	19.1	142.5	
binap	THF	s	-14.8		
binap	d <sub>8</sub> -THF	s	-14.3		[260]
binap	CDCl <sub>3</sub>	s	-15.4		[261]
binap(O)	d <sub>8</sub> -THF	s	25.4		[260]
		s	-13.8		
binap(O)	CDCl <sub>3</sub>	s	28.1		[255]
		s	-14.3		
binap(O) <sub>2</sub>	CDCl <sub>3</sub>	s	29.3		[255]
binap(O) <sub>2</sub>	CDCl <sub>3</sub>	s	30.3		[261]

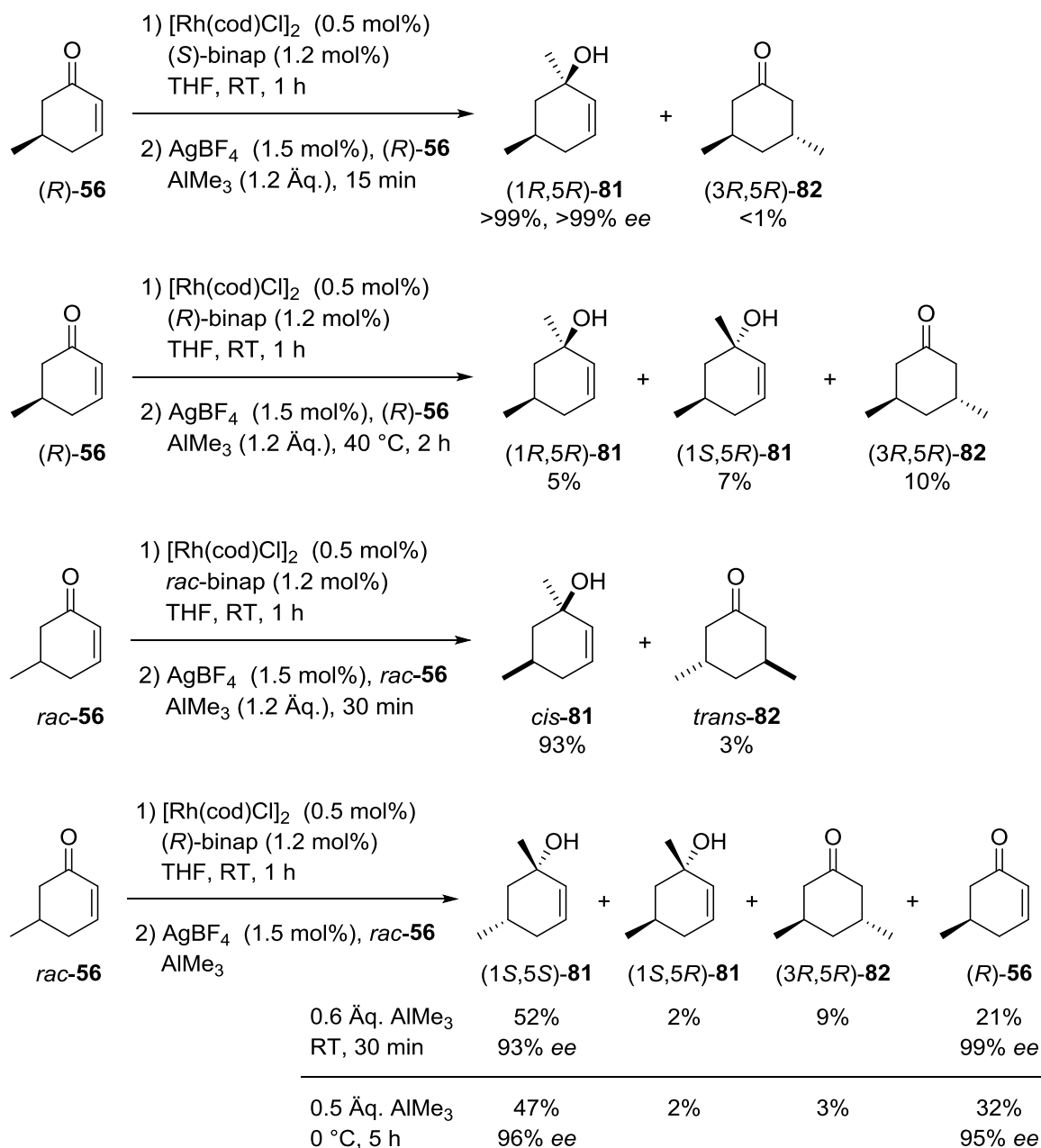
## V. Reaktionsverlauf mit zusätzlichem AlMe<sub>3</sub> nach 16 min

Reaktion und Verlauf der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition mit 1.2 Äq. Trimethylaluminium an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon (**72**) bei Raumtemperatur mit Zugabe von 1.0 Äq. Trimethylaluminium nach 16 min. Werte per GC bestimmt gegen internen Standard Mesitylen.



Wenngleich die Umsatz- und Ausbeutewerte hier im Vergleich zum Experiment mit der anfänglichen Verwendung von 2.0 Äq. AlMe<sub>3</sub> etwas zu hoch ausfallen, zeigt sich definitiv, dass durch die Zugabe von weiterem AlMe<sub>3</sub> nach 16 min keine erneute Beschleunigung der Reaktion eintritt.

## VI. Kinetische Racematspaltung von 5-Methylcyclohex-2-enon unter Verwendung von Silbertetrafluoroborat



Alle Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse per GC bestimmt gegen internen Standard Heptadecan.

---

---

## Danksagung

Am Entstehen einer solchen Arbeit haben eine ganze Reihe von Personen Anteil. Mein erster Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für seine Betreuung einschließlich zahlreicher Überlegungen, Ideen und Beiträge und nicht zuletzt für seinen Anteil an der Finanzierung meines Promotionsvorhabens.

Mein weiterer Dank geht an Prof. Dr. Gerhard Hilt für das Übernehmen des Zweitgutachtens und das Aufbringen seiner dafür benötigten Zeit.

Den weiteren Mitgliedern meiner Prüfungskommission Prof. Dr. Andreas Seubert und Prof. Dr. Jörg Sundermeyer danke ich ebenfalls für ihre bereitwillige Unterstützung.

Als weiteren Geldgebern danke ich dem Fonds der Chemischen Industrie für das gewährte Promotionsstipendium, sowie der Gesellschaft Deutscher Chemiker für Reisekostenzuschüsse zur Teilnahme an Konferenzen. BASF SE, Ludwigshafen und Umicore AG & Co. KG, Hanau-Wolfgang danke ich für die Spende von Chemikalien.

Ein ganz besonderer Dank richtet sich an Christian Müller und Christian Schüttler (Christian I und II), die beiden anderen Mitglieder des Triumvirats und der Dreifaltigkeit. Es waren wirklich unvergessliche Momente und Erlebnisse mit euch.

Speziell Christian Müller bin ich überaus verbunden für viele (meist) qualifizierte fachliche Denkanstöße und Vorschläge.

Den weiteren aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des AK 42, in alphabetischer Reihenfolge: Dr. Tobias Bender, Jan Bernhammer, Markus Erdmann, Anja Fischer, Fabian Fischer, Sandra Gebhardt, Florian Hett, Christian Hempel (Christian III), Dr. Sebastian Hirner, Alfredo Manenti, Stephen Middel, Brandon Moyer, Christopher Pfaff, Dennis Rabenau und Johannes Westmeier danke ich für die gute Stimmung, sowie das freundschaftliche Klima innerhalb und außerhalb des Labors.

---

Für ihre Beiträge zu den hier vorgestellten Ergebnissen geht ein großes Dankeschön an meine Vertiefungspraktikanten Robert Heinze, Stefan Lenz, Svenja Warratz und Wei Zuo.

Meinen diversen Korrekturlesern Janina, Johannes, Sandra, Christian Müller und Brandon danke ich dafür, dass sie mir in den verschiedenen Etappen des Schreibens dabei geholfen haben, den Fehlrteufel in den jeweiligen Kapiteln im Zaum zu halten und für die zahlreichen Verbesserungsvorschläge.

Von großer Wichtigkeit für den funktionierenden Forschungsbetrieb sind unsere ausgezeichneten Serviceabteilungen: Ich bedanke mich bei Dr. Uwe Linne für seinen Beistand in Sachen Gaschromatographie und für das Messen von Massenspektren bei ihm und seinen Mitarbeitern Jan Bamberger, Natalia Fritzler und Florian Klos; für die meist sehr zügige manuelle Aufnahme von NMR-Spektren und die Aufrechterhaltung des Spektrometerbetriebs bei der NMR-Abteilung mit Dr. Xiulan Xie, Dr. Ronald Wagner, Klaus Pützer, Gert Häde und Cornelia Mischke; bei der Kristallstrukturanalyse mit Dr. Klaus Harms, Michael Marsch und Radostan Riedel für das Messen meiner Kristalle und die Lösung der abgebildeten Strukturen. Weiterer Dank geht an Thomas Uderstadt und Horst Aldag für die freundliche und kompetente Unterstützung bei Bestellungen von Chemikalien und Gerät; sowie unseren Handwerkern in der Feinmechanik- und Glasbläserwerkstatt.

Der Ehrenplatz in dieser Danksagung gebührt meiner Familie, auf die ich mich immer verlassen kann und ohne deren Unterstützung weder das Studium noch die Promotion in dieser Form möglich gewesen wären.

Mein mit Abstand größter Dank richtet sich selbstverständlich an Janina, mit der ich seit nun mehr als zehn Jahren durch dick und dünn gehe und die mir stets neue Motivation und Kraft verleiht. Dir ist diese Arbeit gewidmet!